FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N° 68

GRIPPE ET MALFORMATIONS CONGENITALES

25 ans de malformations congénitales à la Maternité du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de DIJON. Etude épidémiologique et statistique - Considérations étiologiques.

A propos de 1238 cas d'enfants malformés pour 49 665 accouchements en série continue de 1950 à 1974.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 22 juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BUGNON Pierre

né le 12 juin 1951 à DIJON (Côte d'Or)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N*

GRIPPE ET MALFORMATIONS CONGENITALES

25 ans de malformations congénitales à la Maternité du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de DIJON. Etude épidémiologique et statistique - Considérations étiologiques.

A propos de 1238 cas d'enfants malformés pour 49 665 accouchements en série continue de 1950 à 1974.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 22 juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BUGNON Pierre

né le 12 juin 1951 à DIJON (Côte d'Or)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépato-gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine Légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie Chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Hématologie et Maladies du Sang : A. DUZER
Histologie : P. ZAHND
Médecine expérimentale Immunologie : F. MARTIN
Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON
Physiologie : J.P DIDIER
Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale : G. MACK
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Dermatologie : D. LAMBERT
Gynécologie et Obstétrique : J. P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du Sang : J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
Nephrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie (Thérapie) : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés Libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur F. DESTAING

Membres : Monsieur le Professeur M. ALISON
Monsieur le Professeur J. JAHIER
Madame le Professeur Agrégé L. DUSSERRE

A MA FEMME

A NOS ENFANTS VINCENT ET OLIVIER

A NOS PARENTS

A NOS FRERES ET SOEURS

A NOS FAMILLES

A TOUS NOS AMIS

Je dédie cette thèse.

A MON BEAU-FRERE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DESTAING

Il nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Sa gentillesse, l'accueil qu'il nous a réservé dans son servie et son équipe, ses qualités pédagogiques et l'étendue de son savoir nous ont fait aimer davantage la médecine et son histoire.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Il nous a suivis depuis notre enfance avant de devenir notre maître au cours de notre internat.

Ses qualités humaines, la valeur de son enseignement, l'aide et le soutien qu'il nous a apportés nous l'ont fait apprécier davantage.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. JAHIER

Il nous a permis de réaliser ce travail qu'il nous fait l'honneur de juger.

Nous avons toujours apprécié la rigueur et la qualité de l'enseignement qu'il nous a dispensé au cours de nos études et dans son service.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A MADAME LE PROFESSEUR AGREGE L. DUSSERRE

Nous lui sommes très reconnaissants des conseils qu'elle nous a prodigués au début de notre travail. Elles nous a permis, par l'intermédiaire de l'ensemble du personnel du laboratoire d'Informatique, de réaliser cette étude épidémiologique et statistique.

Qu'elle veuille bien accepter nos remerciements pour son amabilité et pour l'intérêt qu'elle a accordé à ce travail.

A MADAME LE DOCTEUR Y. MICHIELS

Elle a inspiré notre travail.

Elle a guidé nos premiers pas pédiatriques et nous avons toujours apprécié sa compétence et la valeur de son jugement.

Nous ne la remercierons jamais assez de son concours tout au long de l'élaboration de ce travail et de la patience qu'elle a montrée à notre égard au cours des différents moments de notre collaboration.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre amitié sincère et de notre dévouement respectueux.

A MADAME LE DOCTEUR C. MILAN

Elle nous a guidés tout au long de l'exploitation des résultats et dans la rédaction de ce travail.

Sa maîtrise des statistiques dans le domaine médical, sa gentillesse et sa grande disponibilité ont permis de mener à bien cette thèse.

Qu'elle reçoive ici l'assurance de nos sentiments très amicaux.

A MADAME DE PUYBOUBAS et MADAME G. BUGNON pour leur étroite collaboration.

A TOUT LE PERSONNEL DE LA MATERNITE pour son aide dans les débuts de ce travail.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'INFORMATIQUE et en particulier à Madame M. POINTILLARD qui avait commencé l'exploitation statistique de ce travail et au Docteur P. d'ATHIS, pour ses conseils éclairés.

AU PERSONNEL DU CRIH et en particulier à Madame D. FRANQUI pour le temps qu'elle nous a accordé et les réponses uni, bi ou multidimensionnelles que l'ordinateur a consenti à lui donner.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX AU COURS DE NOS STAGES HOSPITALIERS

A NOS MAITRES AU COURS DE NOTRE INTERNAT

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

GRIPPE ET MALFORMATIONS CONGENITALES

25 ans de malformations congénitales à la maternité du centre hospitalier régional et universitaire de DIJON. Etude épidémiologique et statistique - Considérations étiologiques.

A propos de 1 238 cas d'enfants malformés pour 49 665 accouchements en série continue de 1950 à 1974.

I N T R O D U C T I O N

La naissance d'un enfant malformé est à la fois un drame familial et un grave problème de santé publique.

Malgré les progrès des connaissances médicales et gynéco-obstétricales, malgré le développement des mesures de surveillance et de prophylaxie chez les femmes enceintes, et en dépit de l'intérêt croissant des épidémiologistes pour la découverte de facteurs tératogènes nouveaux, le pourcentage des enfants malformés à la naissance semble ne pas devoir regresser et s'être stabilisé aux environs de 1 à 2,5 anomalies pour 100 naissances.

Jusqu'à ces dernières années, la plupart des études épidémiologiques étaient effectuées sur des séries peu importantes d'observations ou n'étaient guère étalées dans le temps.

Ces études font progressivement place à l'heure acutelle à des enquêtes nationales ou régionales comme celles menées par l'I.N.S.E.R.M. ou par le centre régional d'étude des malformations de la région Rhône-Alpes.

Pour notre part, nous avons, sur une étude regroupant 49.665 naissances à la maternité du centre hospitalier régional de DIJON (soit les accouchements d'un quart de siècle) relevé 1.238 cas d'enfants présentant une ou plusieurs malformations congénitales. Nous avons analysé ces malformations, et les données épidémiologiques s'y rapportant.

Il nous a paru interessant, au vu des nombreuses publications contradictoires concernant le rôle tératogène du virus grippal, de rechercher une corrélation entre la survenue d'un syndrome grippal chez la mère pendant la période d'organogénèse et l'existence de malformations à la naissance.

I ère P A R T I E

MATERIEL ET METHODE

/ PLAN - 1 - /

MATERIEL ET METHODE

I - RELEVE DES DONNEES

1°) Données caractérisant la mère et l'enfant
page 3

a) antécédents maternels et grossesse
b) antécédents familiaux
c) enfant malformé

2°) Données de l'épidémiologie grippale
page 6

II - FACTEURS LIMITATIFS DE CES DONNEES

1°) Etude rétrospective
page 7

2°) Population limitée dans l'espace et le temps
page 8

3°) Grippe et syndromes grippaux
page 8

III - EXPLOITATION STATISTIQUE

1°) Méthode unidimensionnelle
page 10

2°) Méthodes bidimensionnelles
page 10

a) Test de X^2
b) Comparaison de pourcentages
c) Comparaison de moyennes
d) Coefficient de corrélation

3°) L'analyse de séries chronologiques
page 13

REPARTITION DES NAISSANCES A LA MATERNITE DU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE DIJON

ANNÉE DE NAISSANCE	GARÇONS	FILLES	SEXE INDÉ. TERMINÉ	ENFANTS MORT-NÉS M	F	NON PRÉCISÉ	GROSSESSES MULTIPLES
1950	622	562	5	20	12	4	9
1951	690	593	1	17	19	1	19
1952	645	593	1	11	12	1	7
1953	707	666	0	20	13	0	10
1954	776	728	2	11	5	2	13
1955	887	809	1	26	18	0	19
1956	902	792	1	14	19	0	13
1957	873	844	0	6	7	0	17
1958	898	912	2	13	10	2	15 + 2 triplés
1959	1000	892	0	13	12	0	20
1960	1014	942	0	18	14	0	18
1961	917	918	1	7	11	1	17
1962	862	803	0	15	7	0	11
1963	904	873	0	12	5	0	17
1964	909	809	0	15	9	0	13
1965	910	884	0	14	15	0	14
1966	914	882	0	17	23	0	20
1967	1056	992	1	19	12	1	12
1968	1227	1298	1	11	13	0	23
1969	1447	1368	2	14	19	0	30
1970	1539	1500	0	21	25	0	34
1971	1613	1467	2	22	18	1	27
1972	1503	1407	0	22	23	0	26
1973	1416	1315	0	11	11	0	24
1974	1310	1261	0	14	8	0	23
TOTAL	25541	24104	20	383	340	13	453
	Total 49665 Sexe connu 49645			Total mort-nés 736			

- I - RELEVE DES DONNEES

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé des données de différentes origines.

1°) - Celles qui caractérisent :

- Les antécédents médicaux maternels et familiaux
- Les conditions socio-professionnelles de la mère pendant la grossesse
- Le déroulement de la grossesse
- L'enfant malformé

proviennent du dossier de surveillance gynéco-obstétricale et du dossier d'accouchement établis pour toute femme suivie et ayant accouché à la maternité du centre hospitalier régional de DIJON.

Nous avons dépouillé un à un les 49 665 dossiers correspondant aux 25 années prises en considération pour cette étude, c'est-à-dire tous les accouchements de 1950 à 1974 inclus.

Nous avons parallèlement effectué un contrôle portant sur la totalité des années étudiées, en analysant les cahiers d'accouchement tenus par les sage-femmes, cahiers riches en renseignements concernant mères et nouveau-nés.

Nous avons pu ainsi relever 1 238 dossiers d'enfants présentant une ou plusieurs malformations à la naissance. Pour chacun de ces dossiers nous avons établi une fiche sur laquelle nous avons relevé 30 ensembles de variables qui nous semblaient intéressantes. Ces variables ont été ensuite codifiées afin de pouvoir les transférer sur ordinateur.

Afin de clarifier leur étude nous les avons réparties en trois rubriques principales ; on distingue les variables concernant :

- Les antécédents maternels et le déroulement de la grossesse
- Les antécédents familiaux maternels et paternels
- L'enfant malformé.

- a) Variables concernant les antécédents maternels et le déroulement de la grossesse

- L'âge de l'accouchée en années
- Sa catégorie professionnelle d'après la codification officielle de l'I. N. S. E. E. (5ème édition I. N. S. E. E. 1969).

- Son domicile d'après le code postal du département de la Côte d'Or

- Son groupe sanguin et son facteur rhésus

- Sa situation familiale (mariée ou mère célibataire)

- La date théorique de fécondation (quinzaine, mois, année). Notre étude étant d'emblée orientée vers la recherche d'une corrélation entre une maladie et la survenue de malformations, il nous a semblé préférable de ramener chaque grossesse à son début, donc à la période où l'embryon pendant son organogénèse, pouvait subir une influence néfaste de la part de cette maladie. De plus la date de fécondation est un facteur fixe dans le temps malgré certaines erreurs liées pour la plupart à la durée du cycle menstruel alors que le terme de l'enfant est beaucoup plus variable (du 6ème au 9ème mois de grossesse).

- Le nombre total de gestations

- La parité

- Le nombre de fausses couches antérieures

- Le nombre d'enfants mort-nés dans la fratrie (sans tenir compte du cas de l'enfant malformé étudié)

- Le nombre d'accouchements prématurés dans la fratrie (sans tenir compte du cas de l'enfant étudié)

- Le nombre d'enfants malformés dans la fratrie, nés avec une malformation identique ou différente de celle de l'enfant étudié et sans tenir compte de ce dernier dans le nombre total.

- Les antécédents médicaux maternels chroniques ; nous avons enregistré :

  - les maladies telles que épilepsie, affection psychiatrique, cardiopathie, affection rénale, diabète, maladie de système, etc...

  - en précisant si ces maladies étaient traitées ou non (rôle tératogène des médicaments ?)

  - les maladies aigües survenues en cours de grossesse avec ou sans traitement, telles que néphropathie gravidique, diabète clinique ou chimique, affection bactérienne et virale, problème gynéco-obstétrical, irradiations par rayons X, etc....

  - les toxicomanies

  - les anomalies chromosomiques maternelles

- b) Variables concernant les antécédents familiaux

- Les antécédents paternels propres en recherchant les antécédents malformatifs, diabétiques ou autres.

- Les antécédents familiaux côté maternel (malformatifs, diabétiques, autres)

- c) Variables concernant l'enfant malformé

- Le poids de naissance en grammes

- La taille de naissance en centimètres

- L'état à la naissance (né vivant ou mort-né)

- Le sexe : masculin, féminin, ambigu

- Le groupe et le facteur Rhésus de l'enfant

- Le caryotype de l'enfant malformé en précisant s'il a été pratiqué ou non, s'il est normal ou pathologique

- Le type de malformation en précisant s'il s'agit:

  * d'une malformation majeure

  * d'une malformation mineure

(suivant la classification établie par SMITH 015)

  * d'une malformation mineure isolée

  * d'une malformation majeure isolée

  * de malformations mineures multiples

  * de malformations majeures multiples

  * de malformations mineures et majeures associées

- L'appareil malformé en précisant si l'atteinte siège au niveau :

  * de l'appareil locomoteur

  * de l'appareil cardio-vasculaire

  * de l'appareil urinaire

* de l'appareil génital

* de la face ou de la cavité buccale

* de la peau et des phanères

* du système endocrinien

* du système nerveux

* des organes des sens

* du tube digestif

* des glandes digestives

* de l'appareil respiratoire

* des organes hémato-poïétiques et du sang

* de l'appareil chromosomique ou des systèmes enzymatiques

Ces malformations sont plus détaillées dans l'additif

- S'il s'agit d'un enfant issu d'une grossesse multiple.

2°) Les données de l'épidémiologie grippale

La grippe n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, il semblait difficile de retracer de façon précise l'évolution de cette maladie pendant les 25 années de notre étude. Les seuls documents enregistrés concernant la grippe sont constitués par les certificats de décès. L'I.N.S.E.E. a bien voulu mettre à notre disposition ses archives qui nous ont permis de relever le nombre de décès par grippe et le nombre total de décès, mois par mois, année par année, au niveau du département de la Côte d'Or, de la région Bourgogne, et au niveau national. (Cf. tableau page 129)
L'étroite corrélation entre le nombre de décès par grippe sur le plan local, régional et sur le plan national, confère à ces chiffres une valeur d'enregistrement épidémiologique (valeur du coeff. de corrélation = 0.9).

- II - FACTEURS LIMITATIFS DE CES DONNEES

Ces facteurs tiennent à l'échantillon et à son analyse, tant en ce qui concerne la population étudiée que la grippe.

1°) Il s'agit d'une étude rétrospective avec tout ce que cela comporte d'imprécision et d'arbitraire. Prenons quelques exemples.

- a) Il est toujours difficile de faire préciser avec exactitude à une femme qui vient d'accoucher, ce qui a pu se passer d'anormal au début de sa grossesse, 6 à 9 mois auparavant, pendant la période d'embryogénèse. De plus l'interrogatoire de parents touchés psychologiquement par la naissance d'un enfant malformé est toujours délicat.

- b) La constitution d'un dossier tel que celui que nous avons créé pour relever les variables qui nous semblaient intéressantes, suppose que chaque jeune femme soit au courant non seulement de ses antécédents personnels, mais également du passé pathologique des familles maternelles et paternelles. Parmi ces antécédents familiaux, on ne peut guère tenir compte de certaines maladies, telles que le diabète gras, qui peuvent apparaître chez les parents ou beaux-parents de l'accouchée plusieurs années après la naissance de l'enfant en cause. Certaines maladies ou malformations non avouées restent l'objet d'un secret, soit entre les familles, soit à l'égard du corps médical.

- c) Certains facteurs tératogènes n'étaient pas reconnus comme tels il y a 25 ans et n'étaient donc pas colligés dans les dossiers de surveillance obstétricale. De même, certaines embryopathies sans préjudice immédiat pour le nouveau-né, n'étaient pas enregistrées, comme l'existence d'une artère ombilicale unique, des tubercules pré-tragiens, ou l'existence de malformations dites mineures traduisant cependant l'atteinte d'un organe ou de son ébauche à une période définie.
  Tout ceci concourt à une moins bonne estimation du nombre d'enfants malformés et peut fausser les calculs de corrélations établis pour analyser le rôle d'un facteur supposé tératogène.

- d) Les premiers dossiers de surveillance obstétricale, jusqu'en 1966 inclus, étaient relativement succincts. A partir de 1967, ces dossiers sont beaucoup plus complets et peuvent plus volontiers servir de base à un travail de recherche. Quoi qu'il en soit, toutes les données relevées pour chacun des dossiers concernés, ont toujours été contrôlées et complètées au besoin par celles présentes dans les cahiers d'accouchements. L'ensemble de la population analysée est donc relativement homogène.

- e) L'examen néo-natal systématique et la surveillance des nouveaux-nés ont également évolué au cours des 25 années, permettant une meilleure analyse des malformations congénitales. Jusqu'en 1959 l'examen du nouveau né était généralement pratiqué par une sage-femme, qui ne notait souvent que les malformations patentes.

2°) La population étudiée est limitée dans l'espace et le temps

- a) Il ne s'agit que des accouchements ayant eu lieu à la maternité du centre hospitalier régional et universitaire de DIJON. On peut cependant considérer cet échantillon comme statistiquement valable puisque sur l'ensemble des 25 années le nombre d'accouchements à la maternité du centre hospitalier est resté égal à la moitié de l'ensemble des accouchements de l'agglomération dijonnaise.

- b) Il s'agit d'une population "hospitalière" qui peut être considérée comme particulière dans son recrutement. En dehors de ce que nous appellerons le "tout venant", les grossesses pathologiques nécessitant une surveillance intensifiée, sont en nombre plus important qu'ailleurs. Il n'est pas exclu qu'à ces grossesses pathologiques soit associé une plus importante probabilité de naissance d'enfant malformé.

- c) Nous n'avons tenu compte que des malformations découvertes en période néo-natale, sans retenir les malformations qui ont pu être découvertes par la suite. Notre étude peut donc paraître sous-estimer la proportion réelle de malformations congénitales, notamment en ce qui concerne les anomalies des organes profonds ne se traduisant par aucun trouble fonctionnel et qui ne peuvent être découvertes que fortuitement ou rester à jamais inaperçues (C'est le cas par exemple de certaines anomalies de l'arbre urinaire).

- d) Quant au facteur temps, 25 années d'enquête constituent un critère statistique valable, à condition que la population, pendant toute cette période soit restée relativement stable. Or, la Côte d'Or n'est pas une région de migrations importantes de population et cela surtout pour des raisons économiques.

3°) Les derniers facteurs limitatifs tiennent à la maladie grippale

La dénomination de grippe ou influenza est réservée à l'infection hautement contagieuse, évoluant :

- soit par pandémies espacées, d'apparition soudaine, de diffusion extrême et rapide (le tour du monde en 180 jours pour la dernière d'entre elles !).

- soit par épidémies localisées ou par cas sporadiques, d'ordinaire hibernaux.

Cette infection peut revêtir plusieurs formes cliniques, les formes les plus graves touchant les jeunes enfants, les femmes enceintes, les vieillards et les sujets fragilisés.

Cependant le terme de grippe est utilisé de façon inappropriée tant par les médecins que par le grand public ; est considérée comme grippe toute hyperthermie modérée ou sévère, de début brutal, de résolution spontanée -

sans cause apparente, ou toute rhinite ou pneumopathie fébrile, virale ou autre.

Il paraît donc difficile d'évaluer sur les certificats de décès la véritable épidémiologie de l'infection grippale pure, sachant que sont déclarés sous la terminologie décès par grippe un certain nombre de décès secondaires à des infections virales ou bactériennes prenant un aspect de "syndrome grippal". Nous reviendrons sur ce problème lors de la recherche d'une corrélation entre syndrome grippal et malformation.

Afin de minimiser au maximum l'incertitude liée à ce facteur grippal, nous avons comparé l'épidémiologie grippale du département de la Côte d'Or et l'épidémiologie nationale sur les 25 années d'étude. Une analyse statistique par calcul de corrélations a montré que les deux courbes évoluaient de façon quasi-parallèle, le coefficient de corrélation étant entre elles supérieur à 0,9. Ceci nous a permis d'éliminer les variations de courbe qui auraient pu être considérées comme des variations locales, et donc de suivre l'évolution dans le temps des épidémies grippales.

- III - EXPLOITATION STATISTIQUE -

L'analyse de cet échantillon important a été possible grâce :

- à la mise à notre disposition de techniques statistiques réalisées en collaboration avec le département d'Informatique Médicale du Centre hospitalier régional de DIJON (Professeur Agrégé L. DUSSERRE).

- à l'utilisation du programme SOS dans le cadre du Centre régional en Informatique Hospitalière (ordinateur IRIS 45 de la Compagnie Internationale d'Informatique).

Les données ont été traitées selon trois méthodes statistiques :

- méthode unidimensionnelle

- méthodes bidimensionnelles

- analyse de séries chronologiques

1°) - La méthode unidimensionnelle

Elle consiste à donner pour chacun des paramètres le nombre de cas et la proportion correspondante par rapport à l'effectif total.

Pour les variables dites continues, c'est-à-dire lorsque les valeurs possibles sont a priori en nombre infini et quelconques dans un intervalle donné de valeurs, telles que l'âge, les résultats sont exprimés sous forme de moyenne et d'écart-type.

2°) - Les méthodes bidimensionnelles

Elles permettent de rechercher une liaison éventuelle entre deux caractères.

a) - Le test de X^2 =

Ceci concerne les cas où un au moins des caractères est qualitatif.

On considère que la population est répartie selon k classes pour un caractère et selon i classes pour un second caractère. Le calcul du X^2 mesure la distance entre la distribution observée dans chacun des cas (définis par les deux répartitions) et la distribution calculée si les répartitions étaient indépendantes. La valeur du X^2 ainsi calculée est comparée à celle qui est lue dans la table pour $(k-1)(i-1)$ degrés de liberté.

Cette valeur correspond à une certaine probabilité p.

Si p est inférieur ou égal à 0.05 on dit que la liaison entre les deux caractères est significative et p mesure son degré de signification.

(Lorsque les effectifs calculés sont petits, entre 2 et 5, pour un degré de liberté égal à 1, on a le droit d'appliquer la correction de Yates).

On peut également utiliser ce test pour comparer une distribution observée selon un critère comportant k modalités à une distribution théorique. Pour chaque classe l'écart entre les effectifs observés et les effectifs calculés donne la valeur du X^2. On conclut en comparant ce X^2 au X^2 tabulé pour un degré de liberté égal à k-1.

b) - <u>La comparaison de pourcentages</u>

Pour comparer des pourcentages d'apparition d'un caractère entre les groupes A et B, nous calculons l'écart réduit :

avec :

$$\varepsilon = \frac{P_A - P_B}{\sqrt{\frac{pq}{n_A} + \frac{pq}{n_B}}}$$

P_A = pourcentage d'individus ayant le caractère étudié pour le groupe d'effectif n_A

P_B = pourcentage d'individus ayant le caractère étudié pour le groupe d'effectif n_B

p = pourcentage d'individus ayant le caractère étudié pour l'ensemble des deux groupes

q = pourcentage d'individus n'ayant pas le caractère étudié pour l'ensemble des deux groupes.

Si la valeur ε est inférieure à 1.96 on ne peut pas dire que la différence entre ces deux groupes soit significative pour le caractère étudié.

Si la valeur ε est supérieure ou égale à 1.96, la différence entre ces deux groupes pour caractère est significative et le risque correspondant à p, lu dans la table de l'écart réduit, fixe le degré de signification.

c) Comparaison de moyennes

La comparaison de deux moyennes d'un caractère donné entre deux groupes A et B est basée sur le calcul de l'écart réduit :

$$\varepsilon = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}}$$

Le groupe A d'effectif n_A a comme moyenne et variance pour ce caractère respectivement m_A et s_A^2

Le groupe B d'effectif n_B a comme moyenne et variance pour ce caractère respectivement m_B et s_B^2

Les conclusions se font de la même façon que dans le cas de comparaisons de pourcentage, suivant la valeur de ε

d) Le coefficient de corrélation

Ceci concerne les cas où les 2 variables sont quantitatives. Le test d'indépendance entre deux variables x et y à partir d'un échantillon de n couples de valeurs, est basé sur la valeur de la pente en coordonnées réduites =

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - m_x)(y_i - m_y)}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - m_x)^2 \sum (y_i - m_y)^2}}$$

où m_x et m_y désignent les moyennes observées des x et des y.

Le risque p correspondant à r peut être obtenu, soit par la table du coefficient de corrélation pour un nombre de degrés de liberté égal à n - 2, soit, lorsque celle-ci est insuffisante, en formant :

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n-2}$$

et en cherchant le risque correspondant dans la table de t pour un nombre de degrés de liberté égal à n - 2.

Si p est inférieur à 0.05 la liaison n'est pas significative. Si p est supérieur ou égal à 0.05 la liaison est significative et p mesure son degré de signification.

3°) - L'analyse de séries chronologiques

Son explication sera donnée au moment de son utilisation.

(IIIème Partie, page 140)

II ème P A R T I E

ETUDE DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

/PLAN - 2 -/

A - EVOLUTION DE LA REPARTITION DES MALFORMATIONS DANS LE TEMPS

1°) Fréquence globale des naissances d'enfants malformés

2°) Fréquence annuelle des naissances d'enfants malformés

3°) Répartition mensuelle des fécondations d'enfants malformés

4°) Conclusions

B - ETUDE DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES MATERNELS

1°) Age maternel

2°) Activité professionnelle

3°) Situation familiale

4°) Origine géographique

5°) Groupes sanguins, facteurs rhésus de la mère et de l'enfant malformé

6°) Nombre de gestations et parité

7°) Antécédents maternels de fausse-couche, d'accouchement prématuré, de mort-né, d'enfant malformé.

8°) Antécédents médicaux maternels chroniques et aigüs au cours de la grossesse

9°) Anomalie chromosomique maternelle

C - ETUDE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX

1°) Antécédents paternels

2°) Antécédents de la famille maternelle

3°) Antécédents de la famille paternelle

D - L'ENFANT MALFORME

1°) Enfant né-vivant ou mort-né

2°) Sex-ratio

3°) Terme, poids, taille

4°) Malformations et grossesses multiples

5°) Caryotype

6°) Type de malformation et appareil malformé

7°) Malformations pour lesquelles une éventuelle étiologie ne peut être éliminée avec certitude.

Avant de rechercher s'il existe ou non une corrélation entre la survenue d'un syndrome grippal chez la mère pendant la période d'embryogénèse et l'apparition de malformations congénitales, il nous a paru nécessaire d'analyser les différentes variables retenues pour notre étude, de les commenter si besoin, en notant toutefois que la comparaison entre les résultats obtenus et ceux des données de la littérature est souvent difficile, les classifications pour chacune de ces variables pouvant ne pas être identiques.

A - EVOLUTION DE LA REPARTITION DES MALFORMATIONS DANS LE TEMPS

1°) Fréquence globale des naissances d'enfants malformés

L'analyse des 49 665 dossiers d'accouchements de 1950 à 1974 à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON a permis de relever 1238 cas d'enfants présentant à la naissance une ou plusieurs anomalies congénitales, soit un taux de 2.49 enfants malformés pour 100 naissances.

Si l'on ne tient pas compte des malformations mineures isolées (classification de SMITH, additif page 166), les cas relevés sont au nombre de 1060 et le taux est de 2.13 enfants malformés pour 100 naissances.

Ces taux, compris entre 2 et 2.5 enfants malformés pour 100 naissances, sont comparables à ceux relevés dans la plupart des études :

- Pour L. HOLMES (112) en Angleterre environ 2 nouveau-nés sur 100 présentent une malformation majeure.

- M. L. BRIARD (34), à Paris, dans une étude effectuée sur une période de 11 années et regroupant 20 591 naissances d'enfants vivants ou mort-nés, relève un taux de 2.08 naissances d'enfants malformés présentant une ou plusieurs malformations majeures.

- C. STOLL (220) en France, admet un taux de 3 malformés pour 100 naissances vivantes, et cela sans tenir compte des malformations relevées chez les mort-nés qui sont en nombre beaucoup plus important que chez les enfants vivants. Ce taux semble plus correspondre à la réalité d'un examen médical néo-natal minutieux et sous-estime encore le nombre des malformations congénitales par l'absence de cette étude des mort-nés et par la méconnaissance, lors de l'examen néo-natal, d'une grande partie des anomalies des organes profonds. Ce chiffre est plus proche enfin de celui observé dans les dernières années de notre étude. (Cf. Fréquence annuelle des naissances d'enfants malformés - Tableau n° 1 page 16).

- A. Mac DONALD (155) en Angleterre note un taux de 2.8 endants porteurs de malformations sévères pour 100 naissances.

- Pour H. EKELUND (72), dans les pays scandinaves, 9.6 pour cent des enfants présenteraient une malformation mineure

1. FREQUENCE ANNUELLE DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMES

ANNÉE DE NAISSANCE	MALFORM. MAJEURE	MALF. MINEURE	MALF. CAUSE CONNUE	NOMBRE TOTAL	NOMBRE ANNUEL DE NAISSANCES	TAUX GLOBAL DE MALFORMATIONS	TAUX DES MALFORMATIONS MAJEURES
1950	21			21	1189	1.77	1.77
1951	12			12	1284	0.93	0.93
1952	15	1		16	1239	1.29	1.21
1953	14			14	1373	1.02	1.02
1954	22	1		23	1506	1.53	1.46
1955	21	4		25	1697	1.47	1.24
1956	35	2		37	1695	2.18	2.06
1957	18			18	1717	1.05	1.05
1958	30	3	5	33	1812	1.82	1.66
1959	28	1	2	29	1892	1.53	1.48
1960	34	2	3	36	1956	1.84	1.74
1961	28	9		37	1836	2.02	1.53
1962	36	5	2	41	1665	2.46	2.16
1963	21	5	1	26	1777	1.46	1.18
1964	26	7	4	33	1718	1.92	1.51
1965	41	8	6	49	1794	2.73	2.29
1966	27	6	1	33	1796	1.84	1.50
1967	31	1	2	32	2049	1.56	1.51
1968	29	2	2	31	2526	1.23	1.15
1969	46	5	4	51	2811	1.81	1.64
1970	79	7	2	86	3039	2.83	2.60
1971	85	11	5	96	3082	3.11	2.76
1972	146	33	6	179	2910	6.15	5.02
1973	107	42	5	149	2731	5.46	3.92
1974	108	23	2	131	2571	5.10	4.20

isolée et 3.3 pour cent une ou plusieurs malformations majeures.

- Par contre, S. VILLANUEVA (230), au Mexique, ne relève sur 11 412 accouchements que 1.24 enfant malformé pour 100 naissances et A. KHALILI (122) en analysant les certificats de naissance n'en retrouve que 0.82 pour cent. Cependant, les certificats analysés au cours de cette dernière enquête étaient souvent incomplets et des études comparatives ont montré qu'ils ne mentionnaient que le tiers des malformations congénitales dont le taux suivant l'analyse des dossiers hospitaliers de la période correspondante s'élevait en fait à 2.44 enfants malformés pour 100 naissances, pourcentage très proche de celui obtenu dans notre étude. l'analyse des certificats de naissance parait donc, dans ce domaine, très sujette à caution, d'autant plus que S. HAY (103), sur 8 millions de certificats de naissance, ne retrouve que 88 000 enfants malformés, soit seulement 1.1 pour cent.

Comment les naissances d'enfants malformés se répartissent-elles au long de la période envisagée ?

2°) Fréquence annuelle des naissances d'enfants malformés

Pour établir cette fréquence nous avons ramené chaque naissance d'enfant malformé à un terme théorique de 41 semaines de grossesse.

La répartition et le taux annuels sont les suivants :

voir tableau ci-contre.

Ce tableau demande plusieurs commentaires.

Les 488 premiers cas correspondent aux malformations relevées entre 1950 et 1966, sur les dossiers de surveillance les plus succincts. La pratique alors non systématique des vérifications anatomiques des enfants mort-nés (macérés ou non) élimine le taux non négligeable des malformations dans cette population. Ces deux raisons expliquent en partie le fait que c'est au cours de cette période que l'on obtient les taux les plus bas de naissances d'enfants malformés.

Les cinq dernières années envisagées montrent par contre un taux très élevé de malformations congénitales. L'examen néo-natal était pratiqué par un pédiatre qui notait toutes les anomalies dont les malformations dites mineures.

REPARTITION MENSUELLE DE LA FECONDATION DES ENFANTS MALFORMES SUR L'ENSEMBLE DE L'ETUDE

Mois / Type de malformation	Juil	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J
Majeures ou multiples	93	102	100	83	73	89	86	59	92	96	93	94
Mineures isolées	17	10	8	21	18	23	15	16	17	13	7	13
TOTAL	110	112	108	104	91	112	101	75	109	109	100	107

REPARTITION MENSUELLE DE LA FECONDATION DES ENFANTS MALFORMES POUR LES ANNEES D'EPIDEMIE GRIPPALE

Mois / Type de malformations	Juil	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J
Majeures ou multiples	38	33	32	23	15	19	24	19	34	34	33	37
Mineures isolées	9	8	4	9	5	6	5	4	8	4	4	8
Causes connues	1	2	4	0	1	2	2	0	2	3	0	2
TOTAL	48	43	40	32	21	27	31	23	44	41	37	47

REPARTITION MENSUELLE DES FECONDATIONS D'ENFANTS MALFORMES POUR LES ANNEES SANS EPIDEMIE GRIPPALE

Mois / Type de malformations	Juil	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J
Majeures ou multiples	38	51	43	45	49	53	43	35	48	53	55	45
Mineures isolées	5	2	4	8	9	17	9	9	7	9	2	6
Causes connues	2	4	1	1	2	3	0	2	3	3	4	5
TOTAL	45	57	48	54	60	73	52	46	58	65	61	56

3°) Répartition mensuelle des fécondations d'enfants malformés

Parmi tous les critères permettant d'apprécier l'âge de la grossesse, la date de la fécondation est certainement le plus fiable.

Il nous a donc paru logique et nécessaire de ramener chaque grossesse à sa date de fécondation afin de pouvoir comparer toutes ces grossesses entre elles, et afin de préparer la deuxième partie de cette étude qui ne porte que sur la période d'embryogénèse.

Nous avons jugé utile de répartir les fécondations de juillet à juin, afin de mieux saisir les caractères saisonniers qui pourraient être liés aux épidémies grippales habituellement hivernales.

Cette répartition mensuelle des fécondations s'établit comme le montre les tableaux ci-contre ;

Commentaires :

Si la répartition des fécondations donnant naissance à des enfants malformés paraît relativement stable au long d'une année et ce pour l'ensemble des années considérées malgré une diminution statistiquement non significative pendant les mois d'hiver, il n'en est pas de même si nous comparons les répartitions mensuelles des fécondations entre les années d'épidémie grippale et les années sans épidémie grippale.

En effet, si on pratique un test de X^2 pour analyser les répartitions des fécondations pendant les mois d'été et ceux d'hiver (octobre à février) des années avec et sans épidémie grippale on obtient des résultats différents et statistiquement très significatifs :

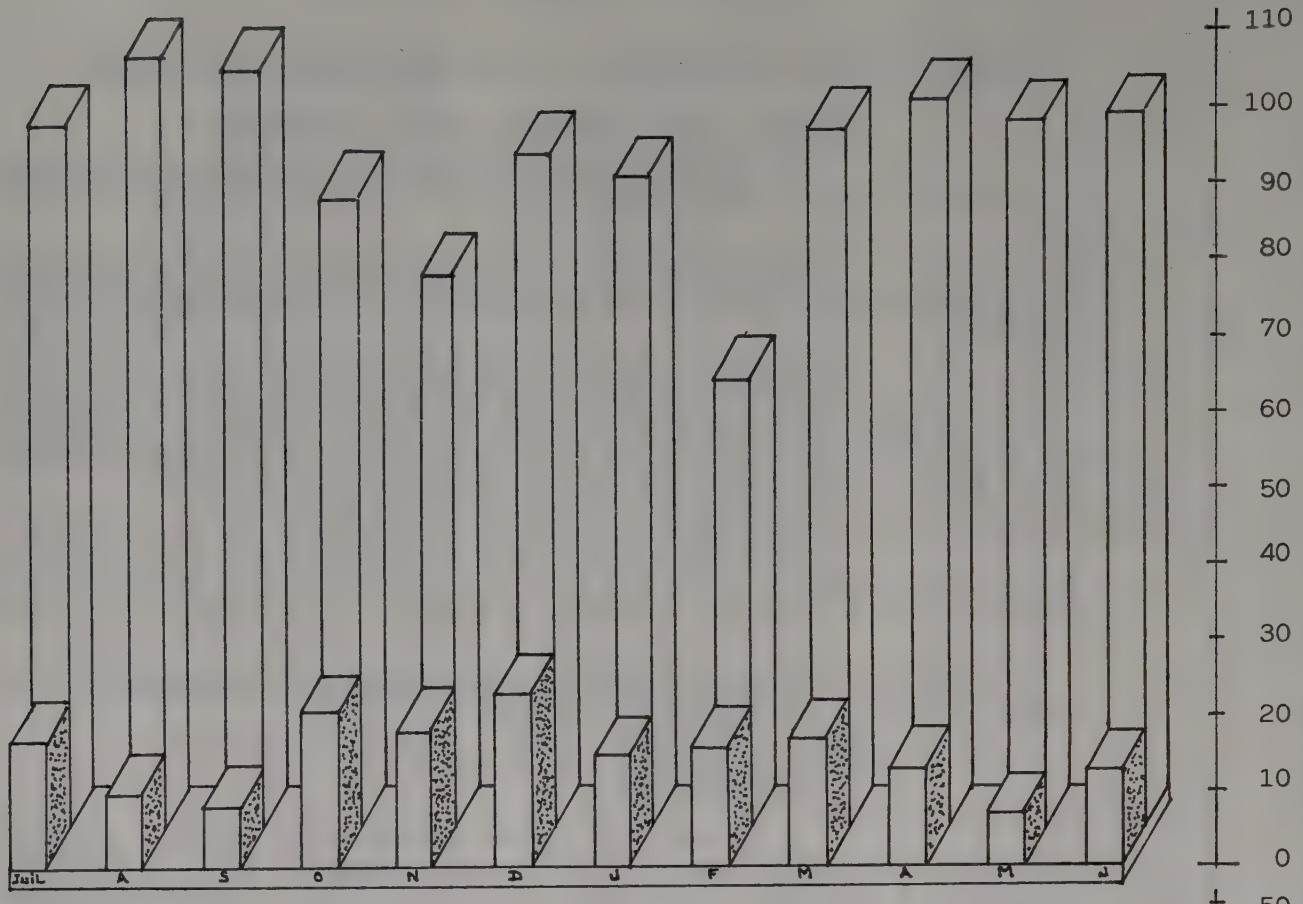
Avec les causes connues :

	ETE	OCT à FEV.	
Epid.	300	134 30.9 %	434
Ss épid.	390	285 42.2 %	675

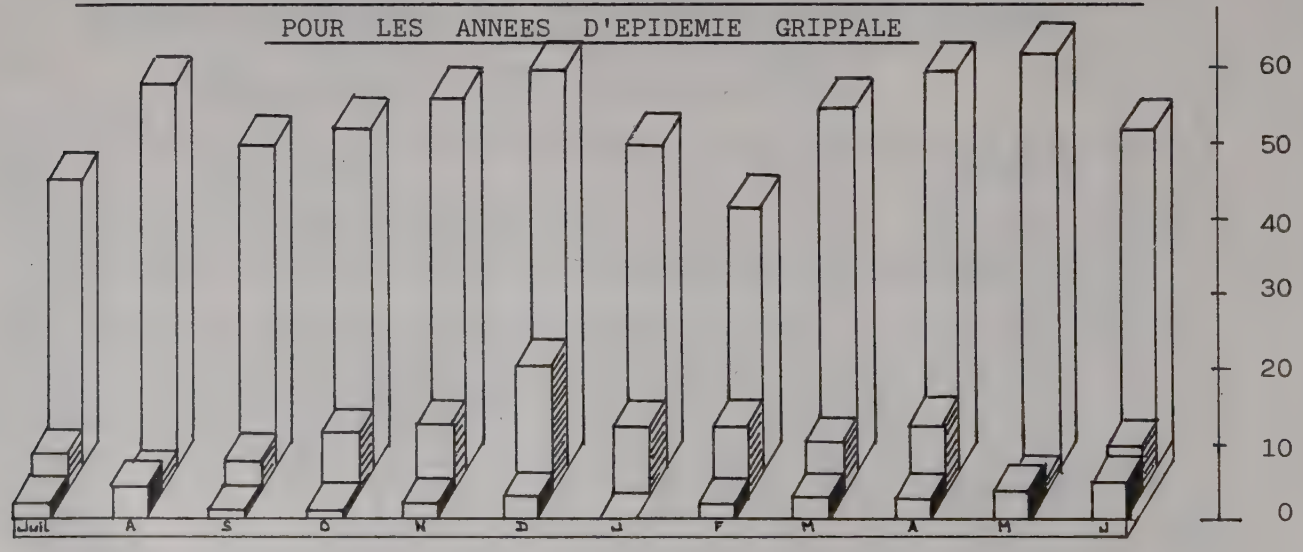
La comparaison de pourcentages donne $\varepsilon = 3{,}80$ soit $p < 0.001$

Mais ces résultats peuvent paraître paradoxaux : il y a beaucoup moins d'enfants malformés fécondés pendant les mois d'hiver des années d'épidémie. Nous pouvons remarquer que pour la période sans épidémie la proportion de malformations, représentant les enfants malformés de 5 mois sur 12 est en accord avec le pourcentage théorique sur la période considérée (% th. = 41.7, % observé = 42.2).

REPARTITION MENSUELLE DE LA FECONDATION DES ENFANTS MALFORMES
SUR L'ENSEMBLE DE L'ETUDE



REPARTITION MENSUELLE DE LA FECONDATION DES ENFANTS MALFORMES
POUR LES ANNEES D'EPIDEMIE GRIPPALE



REPARTITION MENSUELLE DES FECONDATIONS D'ENFANTS MALFORMES
POUR LES ANNEES SANS EPIDEMIE GRIPPALE

Malformations majeures ou multiples
Mineures isolées
Mineures isolées
Causes connues

Par contre pendant les périodes d'épidémie, le pourcentage observé chute à 30.9 %.

Nous reviendrons sur ces faits dans la deuxième partie de notre étude pour tenter de les expliquer.

Nous constatons également que ces données vont à l'encontre des résultats obtenus par M.L. BRIARD (34) pour qui il semblait exister une variation de fréquence mensuelle des malformations avec un taux minimum pour les grossesses dont la fécondation avait eu lieu en août. Mais cet auteur ne faisait que constater un fait et admettait que cette distribution particulière pouvait n'être due qu'au hasard. Cependant Y. MICHIELS (168) avait déjà noté à DIJON, entre 1950 et 1959 que les taux élevés de malformations correspondaient aux grossesses conçues entre Octobre et Décembre ; par contre les taux les plus faibles correspondaient aux conceptions d'Août.

4°) Conclusions

Dans notre étude :

- *a) Le taux des enfants malformés est compris entre 2.13 et 2.49 enfants malformés pour 100 naissances ; il est comparable à la plupart des résultats retrouvés dans la littérature. On remarque dans ce domaine, la difficulté d'analyse des certificats de naissance qui ne mentionneraient que le tiers des malformations existantes.*

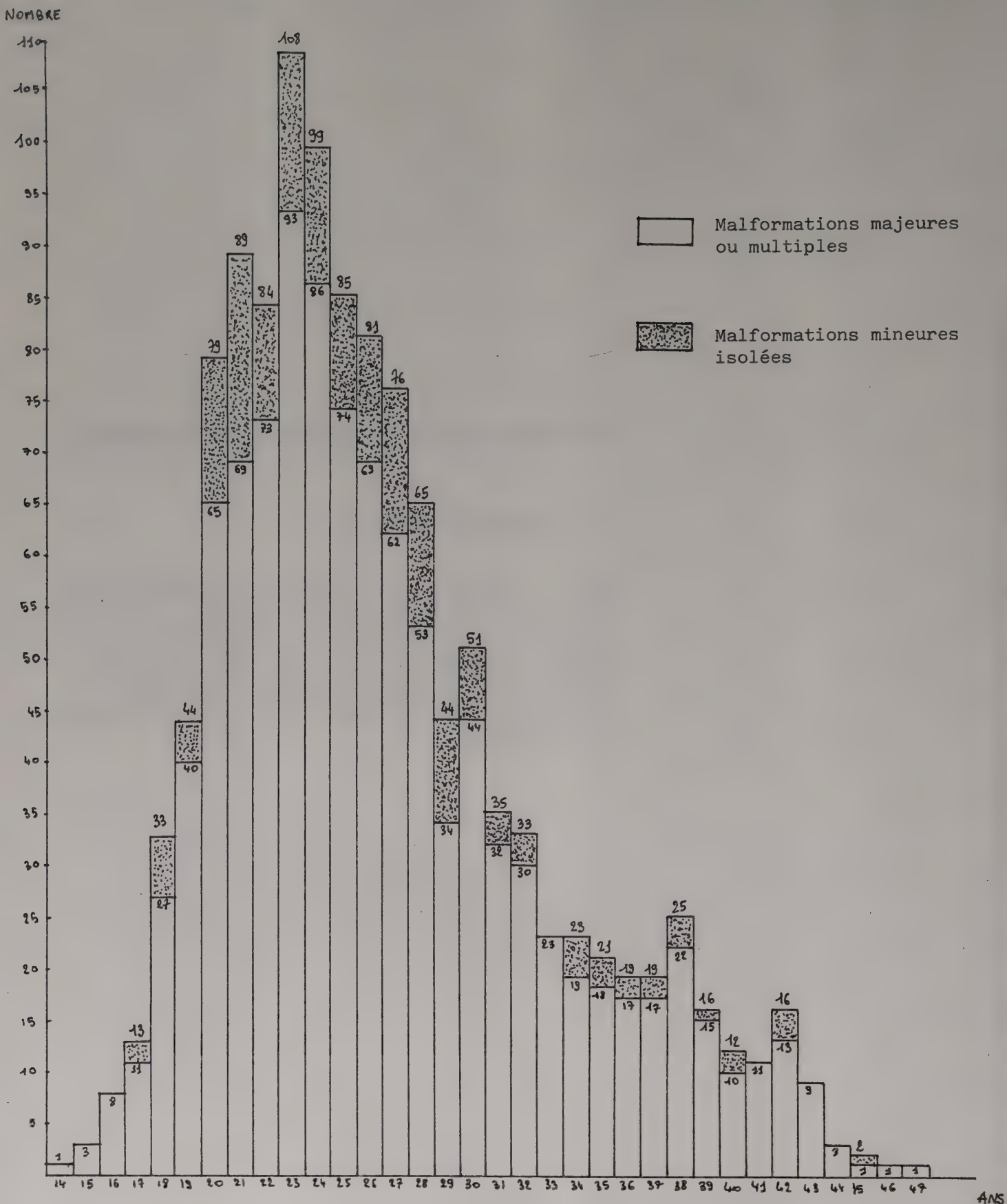
- *b) Le taux des enfants malformés a évolué avec les conditions de l'examen néo-natal, surtout en ce qui concerne les dernières années de notre étude, où il est particulièrement élevé.*

- *c) Si on considère l'ensemble des enfants malformés, il n'y a pas de différence significative dans la répartition mensuelle des fécondations ayant donné naissances à ces malformés. Cependant, le taux des enfants malformés conçus pendant les mois d'hiver des périodes d'épidémie grippale est significativement moins important que celui des enfants conçus en dehors de ces périodes épidémiques.*

B - ETUDE DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES MATERNELS

(Cf. chapitre I page 3)

Avant de donner les résultats de cette étude, nous tenons à préciser que, pour la plupart, ces données sont recueillies au cours d'un interrogatoire et restent subjectives. Leur valeur est liée à l'attention apportée par le médecin ou la sage-femme à cet interrogatoire et à ce que chaque femme enceinte accepte de confier pour établir le dossier de consultation.



REPARTITION DE L'AGE DES MERES D'ENFANTS MALFORMES

1°) Etude de l'âge des mères d'enfants malformés

- a) Dans notre enquête, l'âge maternel moyen est de 26.5 ans $\pm$ 6.2 ans. Si on ne tient plus compte des malformations mineures isolées, l'âge moyen maternel se situe à 27.0 ans $\pm$ 8.3 ans.

- b) L'histogramme ci-contre montre la répartition de l'âge de l'ensemble des mères d'enfants malformés et de celles d'enfants porteurs de malformations majeures ou multiples. Il n'existe pas de différence significative dans la répartition de ces deux populations.
Par contre, si on compare la répartition par tranches d'âge entre la population des mères d'enfants porteurs de malformations majeures ou multiples, et une population témoin de femmes ayant accouché à la maternité du centre hospitalier régional de DIJON et utilisée dans une autre enquête (48), cette répartition est statistiquement différente (tableau page suivante)
L'analyse du tableau montre que les femmes de plus de 30 ans ont un risque accru de naissances d'enfants malformés (pour les malformations majeures ou multiples $X^2 = 32,55$ pour d.d.l. = 1 soit $p < 10^{-7}$)
Mais il faut noter que c'est surtout après 35 ans que cette augmentation est marquée. Nous garderons donc cette limite d'âge comme facteur maternel de risque d'apparition des malformations par la suite.

  L'importance de l'âge maternel dans la survenue de malformations congénitales, est donc, une fois de plus, confirmée.

  - A. KLEMETTI (123) dans une étude nationale finlandaise d'une durée de 6 ans, pense même qu'il existe un plus grand risque de naissance d'enfant malformé dès que l'âge maternel dépasse 30 ans.

  - S. A. VILLANUEVA (230) obtient dans son groupe de mères d'enfants malformés 5.60 pour cent de mères âgées de plus de quarante ans.

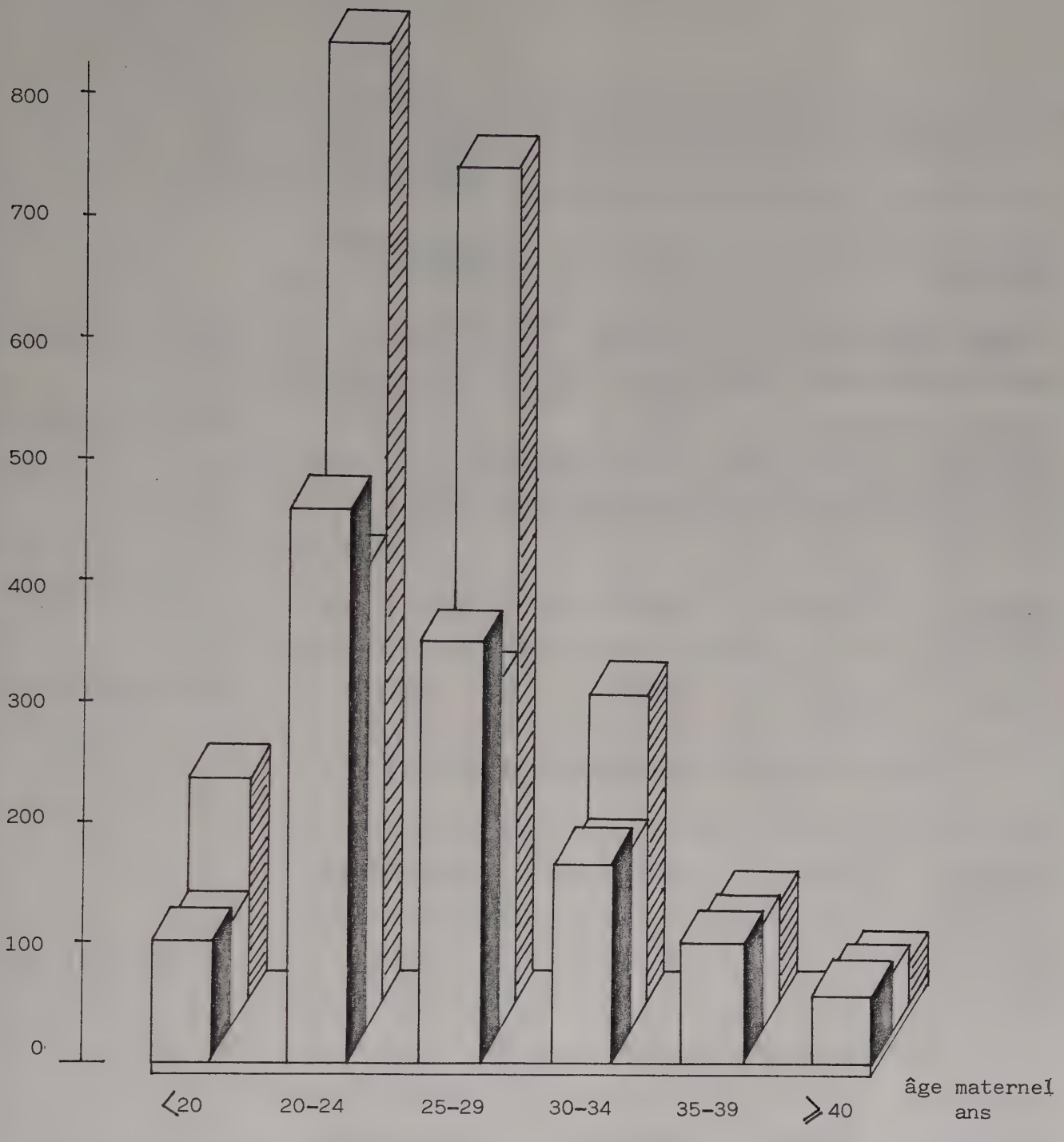
  - Pour S. HAY (103) après son étude de plus de huit millions de certificats de naissance, le risque de survenue d'une malformation congénitale semble être accru chez les femmes de plus de quarante ans mais surtout si ce sont des primipares.

  Certains auteurs ne retrouvent pas cette corrélation entre âge maternel et survenue de malformations, sauf pour ce qui concerne la Trisomie 21. C'est le cas de M. L. BRIARD (34), de C. R. LOWE (151)

- c) Nous avons également recherché s'il existait un rapport entre l'âge maternel et les malformations d'un appareil particulier.
Sur la population des enfants porteurs de malformations majeures ou multiples, et suivant l'âge maternel, nous avons remarqué :
tableau page 27)
(Les pourcentages exprimés correspondent aux taux de malformations de chaque appareil, par rapport à l'ensemble des malformations rencontrées avant ou après un âge donné.)

REPARTITION DE L'AGE MATERNEL

Age Maternel	Ensemble des enfants malformés Effectif	Pourcent.	Malformations majeures ou multiples Effectif	%	Echantillon témoin Effectif	%
Inférieur à 20 ans	102	8.28	90	8.54	184	9.02
20 à 24 ans	459	37.26	386	36.62	792	38.80
25 à 29 ans	351	28.49	292	27.70	692	33.90
30 à 34 ans	165	13.39	148	14.04	255	12.49
35 à 39 ans	100	8.12	89	8.44	87	4.26
supérieur ou égal à 40 ans	55	4.46	49	4.65	31	1.52
Inconnus	6		6			
TOTAL	1238	100	1060	100	2041	100



REPARTITION DE L'AGE MATERNEL

Appareil malformé / Age maternel	Avant 25 ans	Après 25 ans	
Organes des sens	64.7 %	44.2 %	$\varepsilon = 2.36$ ($p = 0.02$)
Appareil locomoteur	48.6 %	42.8 %	$\varepsilon = 2.13$ ($p \simeq 0.03$)

(malformations plus fréquentes avant 25 ans)

Appareil malformé / Age maternel	Avant 25 ans	Après 25 ans	
Coeur et vaisseaux	52.5 %	63.5 %	$\varepsilon = 3.03$ ($p < 0.01$)

(malformations plus fréquentes après 25 ans)

Appareil malformé / Age maternel	Avant 30 ans	Après 30 ans	
Anomalies chromos.	25.1 %	65.2 %	$\varepsilon = 7.06$ ($p < 10^{-9}$)

(malformations plus fréquentes après 30 ans)

Appareil malformé / Age maternel	Avant 35 ans	Après 35 ans	
Tube digestif	13 %	22.2 %	$\varepsilon = 2.22$ ($p < 0.03$)

(malformations plus fréquentes après 35 ans)

ETUDE DU RAPPORT ENTRE AGE MATERNEL ET MALFORMATIONS D'UN APPAREIL DONNE

Si on tient compte de l'ensemble des enfants malformés (avec les malformations mineures isolées) cette distribution des malformations par rapport à l'âge maternel est retrouvée sauf pour ce qui concerne l'appareil locomoteur.

Conclusion

Le risque malformatif est accru chez les femmes dès l'âge de 30 ans mais surtout après 35 ans. Cet âge de 35 ans sera d'ailleurs retenu dans la suite de notre étude comme facteur maternel de risque de naissance d'enfant malformé.

Si on cherche à rapporter l'âge maternel à l'appareil malformé chez l'enfant, on retrouve cet âge limite pour les malformations cardio-vasculaires, digestives et les anomalies chromosomiques, alors que la tendance est plutôt inverse pour l'appareil locomoteur et les organes des sens.

REPARTITION DE LA PROFESSION CHEZ LES MERES D'ENFANTS MALFORMES

PROFESSION	NOMBRE DE CAS
Propriétaires exploitants agricoles	1
Fermiers	8
Salarié agricole	1
Professeurs	16
Profession libérale	7
Cadre supérieur secteur public	3
Instituteurs (secteur public ou privé)	30
Technicien secteur privé	2
Cadre moyen secteur public	1
Employé de bureau secteur privé	114
Employé de bureau secteur public	31
Employé de commerce	45
Petit commerçant	2
Ouvrier qualifié secteur privé	12
Ouvrier qualifié et contremaître secteur public	22
Ouvrier spécialisé secteur privé	133
Ouvrier spécialisé secteur public	20
Manoeuvre	13
Gens de maison	12
Femme de ménage	23
Autre personnel de service	21
Artistes et forains	6
Etudiants et élèves	17
Personne non active de 0 à 16 ans	3
Personne active de 17 à 64 ans	673
Inconnu	22

2°) Activité professionnelle de la mère pendant la grossesse

Nous avons choisi pour l'analyse de ce facteur la codification établie par l'I. N. S. E. E. (5e édition, 1969).

Pour notre population de mères d'enfants malformés, la répartition de l'activité professionnelle s'établit comme le montre le tableau ci-contre. On note une prédominance des ouvriers (200), des employés de bureau (145). Viennent ensuite les commerçants (47) et les enseignants (46).

676 personnes sont dites "non actives", soit plus de la moitié de notre échantillon. Mais chacun sait que l'activité d'une femme au foyer ne peut être considérée comme nulle et équivaut souvent à toute autre activité professionnelle reconnue.

Par conséquent, cette répartition ne peut être donnée qu'à titre indicatif. D'ailleurs si nous comparons notre échantillon à l'échantillon témoin utilisé par G. GELIOT (83) dans son étude à la maternité du centre hospitalier régional de DIJON, nous pouvons affirmer que la répartition de l'activité professionnelle est pratiquement identique entre les deux populations. Elle n'est donc que le reflet de la vie professionnelle des femmes venant accoucher à la maternité du centre hospitalier régional.

Ceci confirme les résultats obtenus par certains auteurs :

- Y. COPELOVICCI (55) qui, dans son étude à la recherche de corrélations entre des facteurs économiques, sociaux, infectieux et la pathologie de la grossesse et du nouveau-né, ne trouve qu'une relation infime entre le niveau de vie, le caractère pénible de la profession maternelle pendant la grossesse et la survenue d'anomalies congénitales.

- A. Mac DONALD (155), en recherchant dans une enquête prospective s'il existait une corrélation entre l'état maternel en début de grossesse et la survenue de malformations congénitales, retrouve environ pour la moitié des femmes une notion de travail à temps partiel ou à temps plein. Cette proportion de femmes varie avec la parité : de 80 pour cent d'activité professionnelle chez les primipares à 20 pour cent chez les femmes ayant au moins 4 enfants. Mais il ne note aucune différence significative dans la survenue de malformations ou de mortalité néo-natale entre les femmes ayant une activité professionnelle et les autres.

Conclusion

Nous n'avons pas trouvé, en accord avec les données de la littérature, de lien entre la profession maternelle et la survenue de malformations chez les enfants.

Situation familiale	Nombre total de cas	%	Nombre total moins mal iso. min.	%	Echantillon témoin (84)	
Mariée	1093	88.86	929	88.31	5089	91.07 %
Célibataire ou Divorcée	137	11.14	123	11.69	499	8.93 %
Inconnue	8		8			
TOTAL	1238	100	1060	100	5588	100

SITUATION FAMILIALE MATERNELLE

3°) - Situation familiale maternelle

Parmi l'ensemble des mères d'enfants malformés nous retrouvons 137 femmes célibataires ou divorcées, soit un pourcentage de 11,14 pour cent.

Si nous ne tenons plus compte des malformations mineures isolées le nombre de femmes célibataires est de 123 et le pourcentage par rapport au nombre de mères d'enfants malformés, de 11,69 pour cent.

Une étude statistique (par un test de X^2), entre ces résultats et les données recueillies dans la thèse de G. GELIOT (83) sur la grossesse hors mariage à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON, permet de conclure qu'il existe un plus grand nombre de mère célibataire parmi les mères d'enfants malformés que dans la population générale ($\varepsilon = 2,82$, soit $\rho < 0,01$).

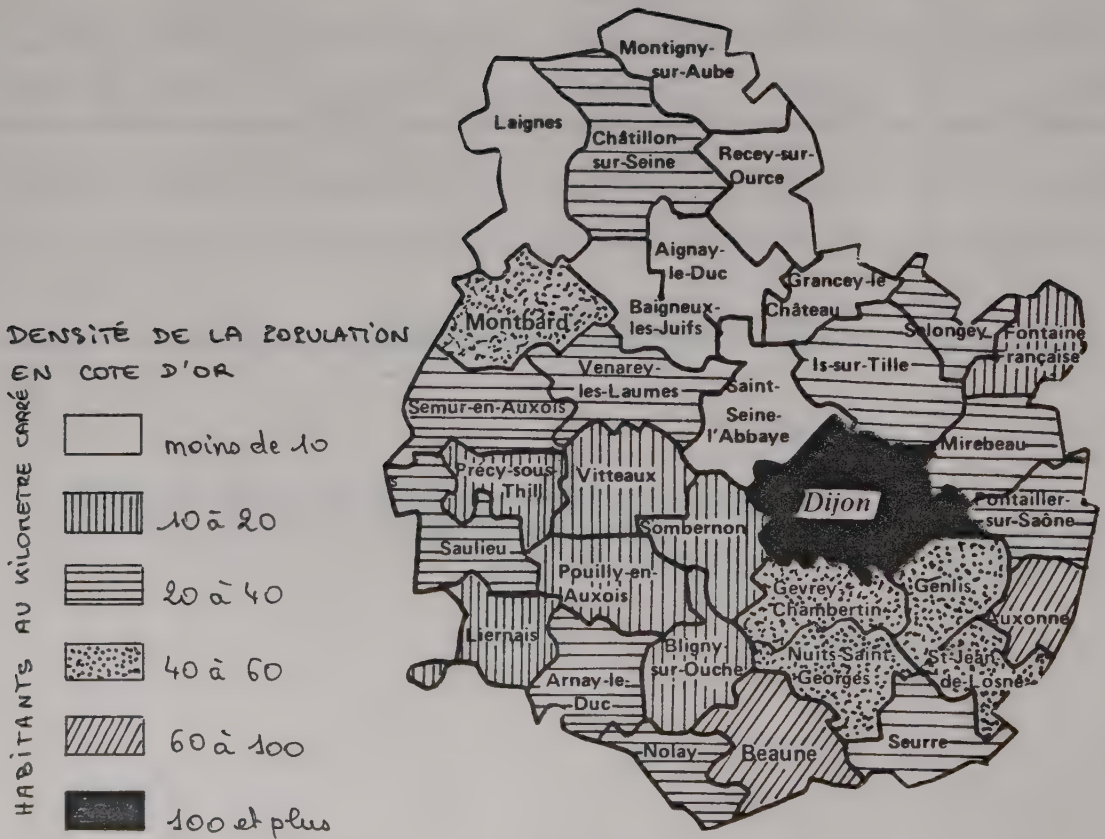
Cette notion est retrouvée dans l'enquête nationale finlandaise de A. KLEMETTI (123).

SITUATION FAMILIALE	NOMBRE TOTAL DE CAS	POURCENTAGE	NOMBRE TOTAL MOINS MALF. ISOLEES MINEURES	POURCENTAGE	ECHANTILLON TEMOIN (84)	
MARIEE	1093	88.86	929	88.31	5089	91.07%
CELIBATAIRE OU DIVORCEE	137	11.14	123	11.69	499	8.93%
INCONNUE	8		8		0	0

Conclusion

Il existe plus de mères célibataires parmi les mères d'enfants malformés que dans notre population témoin des mères accouchant à la maternité du Centre Hospitalier Régional.

ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES ENFANTS MALFORMÉS NÉS A LA MATERNITÉ DU CHRU DE DIJON
(Les chiffres correspondent au nombre d'enfants issus de chaque canton.)



4°) Origine géographique

Cette étude de la répartition géographique de l'origine des mères d'enfants malformés ne peut être donnée qu'à titre indicatif, sans pouvoir en tirer de conclusions particulières car il ne s'agit que de la population des femmes venues accoucher à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON et beaucoup d'accouchements ont lieu dans les hopitaux périphériques ou les cliniques privées.

De plus ces chiffres n'ont aucune valeur si on ne les compare pas avec ceux exprimant la densité de la population dans chaque canton (INSEE, découpage cantonal de 1971) (tableau ci-contre) la répartition des services de santé publique, etc.....

5°) Groupe sanguin, facteur rhésus et malformations congénitales

- chez la mère

- chez l'enfant malformé

L'étude de la répartition des groupes sanguins du système ABO et du facteur rhésus parmi les mères d'enfants porteurs d'anomalies congénitales nous a été suggérée par la lecture de la publication de Y. BUBNOV (37). Cet auteur a analysé la répartition des groupes du système ABO chez 278 enfants décédés, porteurs de malformations congénitales. Il a observé une plus grande fréquence du groupe B parmi les enfants malformés que dans la population en général. Il aurait retrouvé cette corrélation entre groupe B et malformations surtout en ce qui concerne les anomalies cardio-vasculaires.

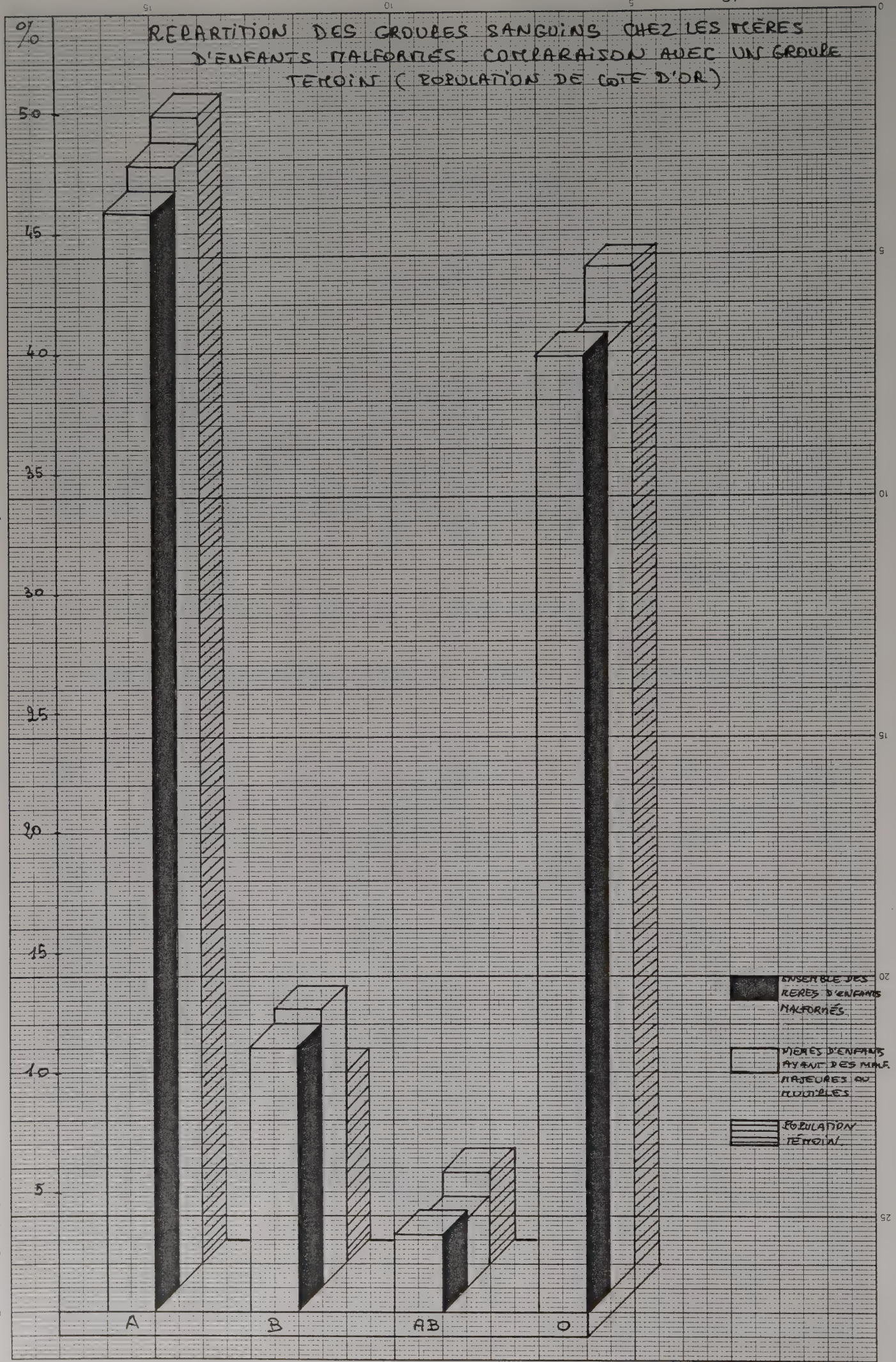
- a) Système ABO

Sur les 1238 dossiers maternels de notre enquête, nous avons observé la répartition suivante :

- Répartition des groupes sanguins et du facteur rhésus chez l'ensemble des mères d'enfants malformés.

GROUPE	RHESUS POSITIF		RHESUS NEGATIF		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
A	335	37.77	72	8.12	407	45.89
B	83	9.36	15	1.69	98	11.05
AB	25	2.82	4	0.45	29	3.27
O	299	33.71	54	6.09	353	39.80
TOTAL	742	83.65	145	16.35	887	100
INCONNUS	351				1238	

A noter que le groupe maternel n'a pas été enregistré dans 351 cas, qui correspondent tous à des accouchements ayant eu lieu dans les premières années de la période envisagée.


RÉPARTITION DES GROUPES SANGUINS CHEZ LES MÈRES D'ENFANTS MALFORMÉS. COMPARAISON AVEC UN GROUPE TÉMOIN (POPULATION DE CÔTE D'OR)
%
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
A
B
AB
O
ENSEMBLE DES MÈRES D'ENFANTS MALFORMÉS
MÈRES D'ENFANTS AYANT DES MALF. MAJEURES OU MULTIPLES
POPULATION TÉMOIN

Si on élimine de cette étude les mères d'enfants ne présentant qu'une malformation mineure isolée, la répartition entre les dossiers restants est la suivante:

- Répartition des groupes sanguins et du facteur rhésus chez les mères d'enfants atteints de malformations majeures ou d'une polymalformation.

GROUPE	RHESUS POSITIF		RHESUS NEGATIF		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
A	282	37,95	64	8,61	346	46,57
B	70	9,42	15	2,02	85	11,44
AB	18	2,42	3	0,40	21	2,83
O	245	32,97	46	6,19	291	39,17
TOTAL	615	82,77	128	17,23	743	100
INCONNUS	317				1060	

Là encore, il persiste un grand nombre de groupes non déterminés = 317.

Nous avons comparé ces distributions avec la répartition théorique des groupes sanguins dans la population de la Côte d'Or, dont les valeurs sont extraites de la thèse de C. SUGNOT (223) après une étude faite en relation avec le Centre National de Transfusion Sanguine.

La répartition des groupes du système ABO en Côte d'Or est la suivante :

GROUPE A soit 46,81 %
GROUPE B soit 7,84 %
GROUPE AB soit 3,94 %
GROUPE O soit 41,41 %

Un test de X^2 entre ces distributions montre qu'il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) dans la répartition des groupes du système ABO entre les mères d'enfants malformés et la population de la Côte d'Or. Cependant, le nombre important des groupes maternels non enregistrés, réduit la fiabilité de la comparaison.

Appareil malformé	Enfants malformés issus de mère de groupe B		Enfants malformés issus de mère de groupe non B connu		Total des enfants malf. de chaque appareil	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Locomoteur	38	11.3	298	88.7	336	100
Cardio-vasculaire	29	13.2	190	86.8	219	100
Urinaire	2	7.7	24	92.3	26	100
Génital	10	14.7	58	85.3	68	100
Face, cav. buccale	11	13.1	73	86.9	84	100
Peau, phanères	9	13.8	56	86.2	65	100
Endocrinien	0	0	9	100	9	100
Nerveux	13	16.7	65	83.3	78	100
Organes des sens	3	10.7	25	89.3	28	100
Digestif	7	13	47	87	54	100
Glandes digestives	0	0	4	100	4	100
Respiratoire	0	0	2	100	2	100
Sang	1	33.3	2	66.7	3	100
Chromosomes, enzym	8	16.7	40	83.3	48	100
Inconnus					317	
TOTAL des enf. gr. B et autres gr connus	85	11.4	658		743	100

REPARTITION DES MALFORMATIONS - COMPARAISON ENTRE LES ENFANTS ISSUS DE MERES DE GROUPE B ET CEUX ISSUS DE MERES DES AUTRES GROUPES SANGUINS CONNUS

(sans tenir compte des malformations mineures isolées)

Nous avons cherché à savoir quel (s) groupe (s) etait (ent) responsable (s) de cette différence de répartition. Une étude de comparaison des pourcentages montre avec une valeur ξ égale à 2,31 que la groupe B semble significativement plus fréquent chez les mères d'enfants malformés (p =0,02).

Il n'a pas été trouvé de différence significative avec les autres groupes.

b) -

A la suite des travaux de Y. BUBNOV et des auteurs cités en référence dans son article (37) nous avons cherché à analyser la répartition des malformations entre l'ensemble des dossiers d'enfants malformés et les dossiers d'enfants dont la mère est du groupe B, sans tenir compte des malformations mineures isolées. (tableau ci-contre).

La répartition des malformations dans ces deux populations est sensiblement identique ; cependant chez les enfants issus de mère du groupe B nous retrouvons une présomption de plus grande fréquence des anomalies du système cardio-vasculaire (citée par Y. BUBNOV) ainsi que des anomalies du système nerveux et des anomalies chromosomiques. Mais du fait du biais lié au pourcentage important des groupes non déterminés, aucune différence statistiquement significative n'a pu être trouvée.

Il faudrait peut être envisager une étude semblable sur un échantillon de population moins biaisé.

c) - Facteur rhésus

Sur notre effectif total la répartition du facteur rhésus est la suivante :

- Rhésus positif = 742 cas soit 83,65 %

- Rhésus négatif = 145 cas soit 16,35 %

On note comme pour le système ABO 351 cas où le facteur rhésus n'a pas été déterminé. (cf tableau 1).

Si on fait obstraction des mères d'enfants présentant une malformation mineure isolée la répartition devient :

- Rhésus positif = 615 cas soit 82,77 %

- Rhésus négatif = 128 cas soit 17,23 %

et on retrouve également 317 rhésus non déterminés (cf tableau 2).

L'analyse statistique entre ces distributions et la répartition théorique du facteur rhésus en Côte d'Or ne trouve aucune différence significative.

Il semble donc n'exister aucun lien entre le facteur rhésus maternel et la survenue de malformations congénitales chez les enfants.

APPAREIL MALFORMÉ	ENFANT DE GROUPE B	ENFANT D'UN AUTRE GROUPE (CONNU)	TOTAL
Locomoteur	15	98	113
Cardiaque	13	77	90
Urinaire	1	3	4
Génital	3	22	25
Buccal	5	26	31
Peau	6	33	39
Système nerveux	1	8	9
Organes des sens	1	11	12
Appareil digestif	4	15	19
Système endocrinien	1	4	15
Glandes digestives	0	1	1
Organes hématopoïétiques	0	1	1
Anomalies chromosomiques	2	13	15
Appareil respiratoire	0	1	1
Total des malformations	52	313	365

REPARTITION DES MALFORMATIONS EN FONCTION DU GROUPE SANGUIN DE L'ENFANT

(sur l'ensemble des enfants malformés)

Nombre d'enfants malformés de groupe B : 38
Nombre d'enfants malformés de groupe non B mais connu : 248

6°) Groupe sanguin et facteur rhésus des enfants malformés

Nous avons déjà à la suite des travaux de Y. BUBNOV (37) analysé la répartition des groupes sanguins du système ABO et du facteur rhésus chez les mères d'enfants malformés.

Une étude semblable a été faite directement avec les groupes ABO et les facteurs rhésus des enfants malformés. La plus faible proportion des groupes déterminés chez les enfants à la naissance, et ceci surtout pendant les premières années de notre étude, fait que les résultats obtenus ne peuvent être donnés qu'à titre indicatif. Cependant les résultats sont comparables à ceux de la première étude : la répartition des groupes ABO est significativement différente entre les enfants malformés et la population générale (en prenant comme témoin la répartition des groupes ABO en Côte d'Or telle que l'a décrite SUGNOT dans sa thèse (223) ($p < 0.01$) et le groupe B est plus fréquemment rencontré ($p = 0.03$) que les autres groupes pour lesquels aucune différence de répartition n'a été notée par rapport à la population générale. (tableaux page suivante)

Nous avons également analysé la répartition des malformations appareil par appareil chez les enfants de groupe B et de groupes autres que B mais connus.
(tableau ci-contre)

Le trop grand nombre des groupes inconnus fait que ce tableau n'est donné qu'à titre indicatif sans qu'il soit permis d'en tirer des conclusions.

Quant à la répartition du facteur rhésus, chez les enfants malformés, elle ne montre aucune différence significative par rapport à celle de la population générale, conclusion identique à celle obtenue dans l'étude des facteurs rhésus chez les mères d'enfants malformés.

Conclusions

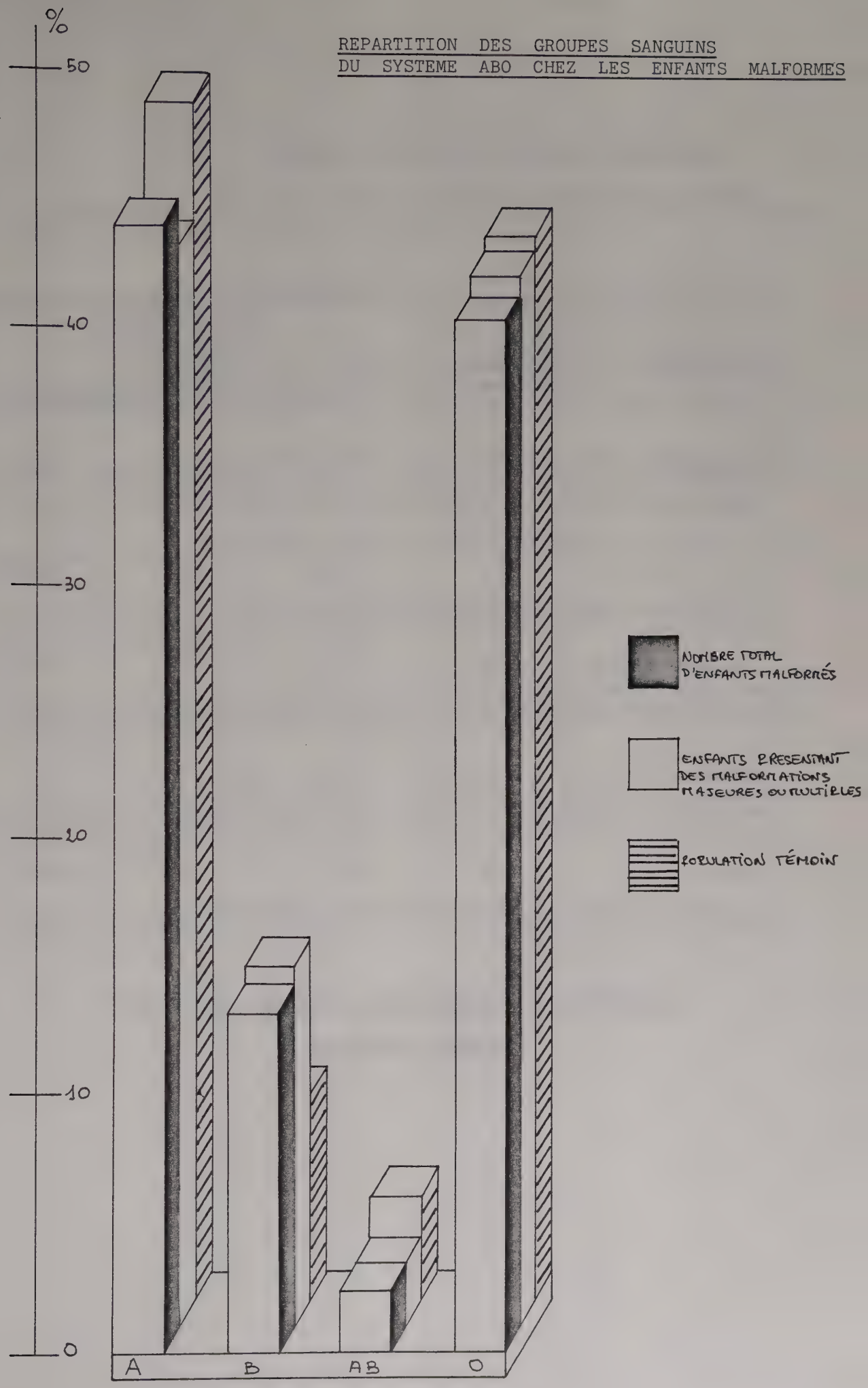
Le groupe B est retrouvé comme facteur favorisant dans la survenue des malformations congénitales, à la fois chez la mère et chez l'enfant.

Le grand nombre de groupes inconnus dans ces deux populations n'a pas permis d'approfondir cette relation.

GROUPES SANGUINS	Total des enfants malformés		Malformations majeures ou polymalformés		Témoin
	Nombre	%	Nombre	%	%
A	126	43.90	102	42.32	46.81
B	38	13.24	34	14.10	7.84
AB	7	2.44	6	2.50	3.94
0	116	40.42	99	41.08	41.41
Inconnus	951		819		
Total	1238	100	1060	100	100

REPARTITION DES GROUPES SANGUINS DU SYSTEME ABO CHEZ LES ENFANTS MALFORMES -

REPARTITION DES GROUPES SANGUINS
DU SYSTEME ABO CHEZ LES ENFANTS MALFORMES



Nombre de grossesses	Nombre d'enfants malformés	%	Nombre d'enfants malf. sans malf. min. isolées	%
I geste	475	38.52	410	38.86
II et III geste	461	37.39	388	36.78
IV geste et plus	297	24.09	262	24.83
Inconnu	5		5	
Total	1238	100	1060	100

REPARTITION DU NOMBRE DES GESTATIONS PARMI LES D'ENFANTS MALFORMES

7°) - Nombre de gestations et parité maternelles

Le tableau ci-contre montre la répartition du nombre des grossesses chez les mères d'enfants malformés pour l'ensemble des malformations et pour les malformations majeures ou multiples.

La moyenne du nombre total des grossesses, se situe à 2,67 plus ou moins 2,13 gestations, avec comme valeur minimale 1 et comme valeur maximale 15.

Si l'on ne tient plus compte des malformations mineures isolées la moyenne est pratiquement identique: 2,68 $\pm$ 2,13 gestations avec les mêmes valeurs extrêmes.

Il ne semble pas qu'il y ait de relation entre le nombre total de gestations chez une femme et la survenue de malformations si l'on ne tient pas compte d'autres facteurs tels que l'âge parental.

Cette constatation a été retrouvée par M.L. BRIARD (34) et S.HAY (103).

Quant à la parité elle se répartit comme l'indique le tableau ci-contre, avec comme valeur moyenne une parité de 2,46 $\pm$ 1,93 et comme valeurs extrêmes 1 et 13.

Nous avons cherché à rapporter cette distribution de la parité à celle habituellement observée à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON (48). (voir tableau ci-contre).

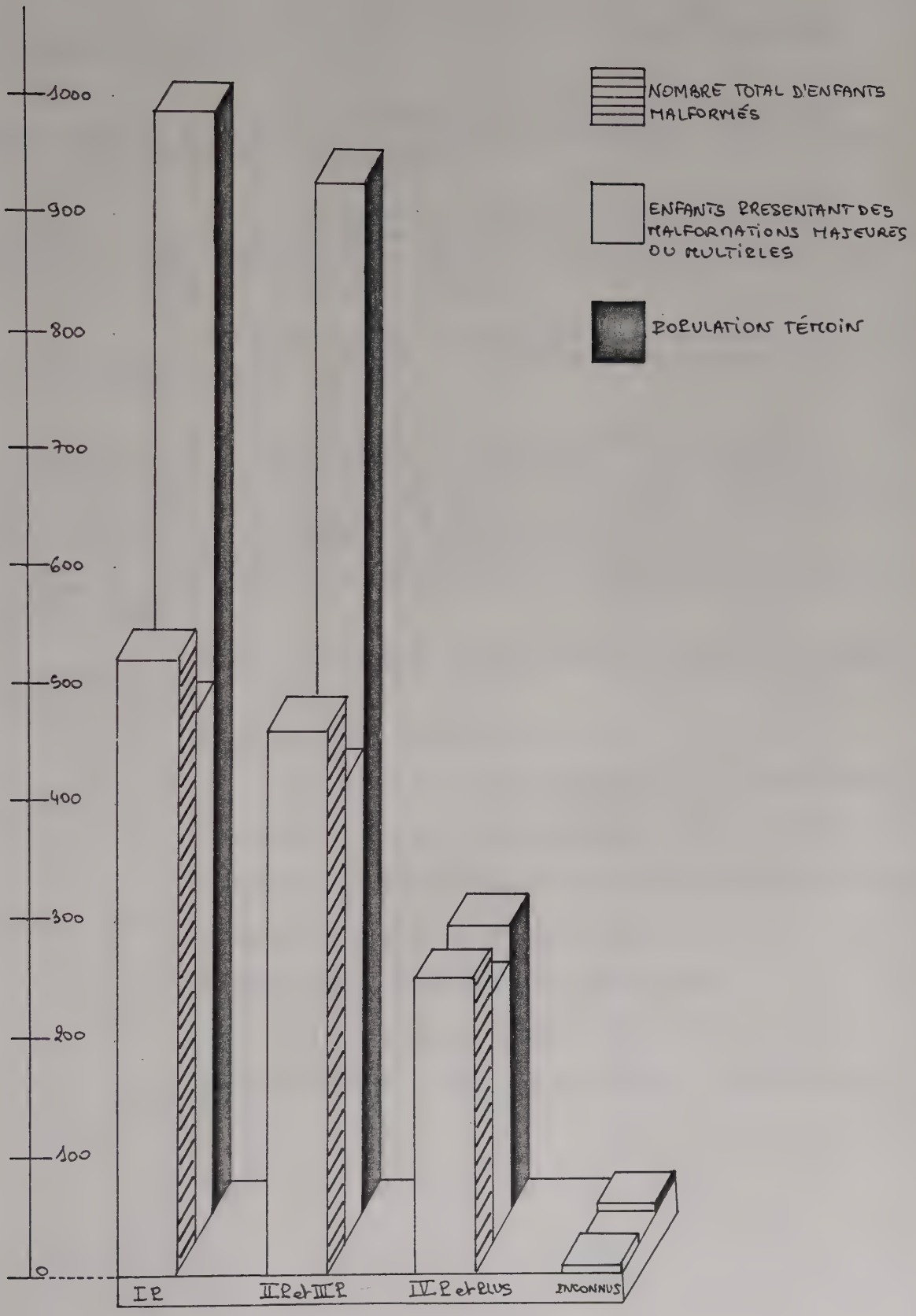
Si nous comparons le pourcentage des mères d'enfants malformés dont la parité est égale ou supérieure à 4 au groupe témoin correspondant nous trouvons = $\mathcal{E}$ = 6,69 soit $p < 10^{-9}$ et donc plus la parité est grande ($\geqslant$ 4) et plus le risque de naissance d'un enfant malformé est accru.

Mais comme parité et âge maternel sont directement liés nous avons cherché lequel de ces deux facteurs était prépondérant et ceci en fonction de l'appareil atteint (cf page suivante).

PARITE	Nombre d'enfants malformés		Enfants malf. ss malf. mineures isolées		Population témoin (48)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
I p	521	42.29	450	42.69	930	45.6
II p et III p	460	37.34	391	37.10	871	42.7
IV p et plus	251	20.37	213	20.21	240	11.8
Inconnus	6		6			
TOTAL	1238	100	1060	100	2041	100

COMPARAISON DES PARITES ENTRE LES MERES D'ENFANTS MALFORMES ET UNE POPULATION TEMOIN

COMPARAISON DES PARITES ENTRE LES MERES D'ENFANTS MALFORMES ET UNE POPULATION TEMOIN



Après les travaux d'auteurs comme M.L. BRIARD (34) S. HAY (103) et C.R. LOWE (151) nous avons cherché si la parité pouvait influer sur le type (mineur ou majeur) des malformations. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre ces deux variables.

Par contre, pour S. HAY (103) et C.R. LOWE (151) la parité pourrait influer sur l'atteinte d'un certain nombre d'appareils embryonnaires particuliers :

- la primiparité s'accompagnerait d'une plus grande fréquence d'atteintes du tube neural (hydrocéphalie, spina bifida) et du système uro-génital (hypospadias).

- la multiparité aurait une relation beaucoup moins précise avec certaines autres malformations : la multiparité s'accompagnerait d'une augmentation des atteintes cardio-vasculaires et d'une diminution de fréquence des fentes labiales.

Dans notre population d'enfants malformés nous avons donc recherché s'il existait un lien entre parité ou âge maternel, et atteinte d'un ou plusieurs appareils.

Pour cela nous avons utilisé la méthode suivante : s'il existe un lien entre une atteinte d'un appareil avec l'âge maternel et la parité, nous nous plaçons à âge constant (par exemple uniquement les femmes d'âge inférieur à 25 ans d'une part et celles supérieures à 25 ans d'autre part) et nous cherchons s'il existe toujours un lien avec la parité. S'il n'en existe plus, c'est que la malformation envisagée ne dépend que de l'âge maternel et n'était liée à la parité que par l'intermédiaire de l'âge.

Le calcul peut être fait de façon identique en se plaçant à parité constante.

Nos conclusions sont les suivantes :

1°) - Atteintes ne dépendant que de l'âge maternel:

- appareil locomoteur (plus important avant 25 ans)

- appareil cardio-vasculaire (plus important après 25 ans)

- appareil digestif (plus important après 35 ans)

- chromosomes (plus important après 30 ans)

2°) - Atteintes ne dépendant que de la parité :

- système urinaire (plus important pour la parité supérieure ou égale à 4).

3°) - Atteintes indépendantes de l'âge maternel comme de la parité :

- appareil génital

- système nerveux

Pour les autres appareils, les effectifs trop petits n'ont pas permis de conclure.

Antécédents de fausse-couche	Nombre de mères d'enf. malformés		Mères d'enfants malf. sans malf. isolées mineures		Population témoin (48)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
0 FC	1057	85.4	903	85.2	1836	90
1 FC	130	10.5	110	10.4	168	8.2
2 FC	35	2.8	33	3.1	30	1.5
3 FC et plus	16	1.3	14	1.3	7	0.3
Total antécédents de FC	181	14.6	157	14.8	205	10
Total général	1238	100	1060	100	2041	100

Tableau 1

ANTECEDENTS MATERNELS DE FAUSSE-COUCHES

PARMI LES MERES D'ENFANTS MALFORMES

COMPARAISON AVEC UNE POPULATION TEMOIN

8°) Recherche des antécédents maternels de :

- fausse couches

- accouchements prématurés

- mort-nés

- enfants malformés.

a) Recherche des antécédents de fausse couches.

L'analyse des dossiers de surveillance obstétricale a permis de retrouver, parmi l'ensemble des mères d'enfants malformés 181 dossiers, soit 14.62 pour cent des cas relatant l'existence d'antécédents de fausse couches, dont le nombre varie de 1 à 5 et se répartit comme l'indique le tableau ci-contre. Si l'on ne tient plus compte des dossiers d'enfants porteurs de malformations mineures isolées, il n'existe plus que 157 dossiers montrant l'existence d'antécédents de grossesses interrompues (14.81 %).

Quand il existe de tels antécédents la moyenne est de 1.43 + 0.82 fausse couche (ou de 1.45 $\pm$ 0.84 si on retire les cas de malformations mineures isolées).

Si on compare ces résultats à un échantillon témoin observé à la maternité du Centre hospitalier régional (48) et dans lequel on retrouvait 205 femmes ayant des antécédents de fausse couche parmi 2041 parturientes (soit un pourcentage de 10 %), on observe un $\mathcal{E}$ de 3.92 (soit $p < 10^{-4}$) montrant qu'il existe plus d'antécédents de fausse couche parmi les mères d'enfants malformés (cf. tableau 1) et c'est surtout lorsque le nombre d'antécédents de fausse couches est supérieur ou égal à 2 que la différence devient significative ($\mathcal{E}$ = 4.26 soit $p < 10^{-5}$) (tableaux 2 et 3).

Ainsi nous retrouvons donc la notion d'une plus grande fréquence des antécédents de fausse couches chez les mères d'enfants malformés, fait remarqué par A. KLEMETTI (123) dans son enquête finlandaise et par M.L. BRIARD (34).

Cette dernière obtenait les pourcentages suivants : 13.88 % des mères d'enfants malformés avaient des antécédents de fausse couches contre 9.27 % seulement dans sa population témoin.

b) Recherche des antécédents d'accouchements prématurés

131 des 1238 mères d'enfants malformés présentent des antécédents d'accouchement prématuré, soit un pourcentage de 10.58 %.

	Absence d'antécédent de F-C	Présence d'antécédent de F-C	TOTAL
Mères d'enfants malformés	903 85.2 %	157 14.8 %	1060 100 %
Population témoin	1836 90 %	205 10 %	2041 100 %

(Tableau 2) $\varepsilon = 3.92$ (soit $p < 10^{-4}$)

COMPARAISON DES FREQUENCES D'ANTECEDENTS DE FAUSSE COUCHES ENTRE LES MERES D'ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES ET UNE POPULATION TEMOIN (48)

	0 ou 1 F C	2 F C et plus	TOTAL
Mères d'enfants malformés	1013 95.6 %	47 4.4 %	1060 100 %
Population témoin	2004 98.2 %	37 1.8 %	2041 100 %

(Tableau 3) $\varepsilon = 4.26$ (soit $p < 10^{-5}$)

Antécédent d'accouch° prématuré	Mères d'enfants malformés Nombre	%	Effectif sans malf. mineure isolées Nbre	%
1 A P	86	65.65	72	63.16
2 A P	33	25.19	31	27.19
3 A P	5	3.82	4	3.51
4 A P	4	3.05	4	3.51
5 A P	0	0	0	0
6 A P	2	1.53	2	1.75
7 A P	1	0.76	1	0.88

1 ANTECEDENTS MATERNELS D'ACCOUCHEMENTS PREMATURES

Antécédent d'acc. prématuré	Femmes sans profession	Femmes avec profession
1 A P	43	29
2 A P	22	9
3 A P	4	0
4 A P	3	1
5 A P	0	0
6 A P	2	0
7 A P	0	1

2. ANTECEDENTS D'ACCOUCHEMENTS PREMATURES ET SITUATION PROFESSIONNELLE CHEZ LES MERES D'ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES

La valeur moyenne est de 1,54 ± 1,02 accouchement prématuré et les valeurs extrêmes sont 1 et 7.

Le nombre total de dossiers n'est plus que de 114 si on exclut les malformations mineures isolées soit un pourcentage de 10,75 (tableau n°4 ci-contre).

Nous avons ensuite recherché s'il existait chez les mères d'enfants malformés une correlation entre le fait que la mère occupe un emploi reconnu et la survenue d'accouchements prématurés.

L'analyse statistique permet de conclure que la profession maternelle n'a aucun rapport dans ce cas précis avec l'existence d'antécédents d'accouchements prématurés (tableau n° 9 ci-contre).

c) Recherche des antécédents de mort-nés chez les mères d'enfants malformés.

A. KLEMETTI (123) dans son enquête nationale finlandaise et M.L. BRIARD (34) dans son étude des malformés pendant onze ans dans une maternité parisienne, ont noté l'augmentation de la fréquence des naissances d'enfants malformés en cas d'antécédents d'enfants mort-nés dans la fratrie, d'avortements et de déroulement pathologique des grossesses antérieures.

Sur nos 711 dossiers de multipares, mères d'enfants malformés, nous en avons relevé 25 où il existait un antécédent d'enfant mort-né et 2 dossiers où on notait 2 enfants mort-nés, soit 3,5 % de nos dossiers.

G. GELIOT (83) ne retrouve que 0,4 % des dossiers des mères multipares de son échantillon témoin ayant des antécédents de mort-nés.

Si on pratique un test de X^2 entre cette population témoin et nos propres valeurs, on constate que la fréquence des antécédents de mort-nés est significativement augmentée chez les mères d'enfants malformés $\mathcal{E}$ = 2,64 soit ($p < 0,01$).

Mais si on compare nos données à une deuxième population témoin (48) de multipares dans laquelle on relevait 23 cas de mères ayant des antécédents de mort-nés contre 1088 qui n'en avaient pas, nous obtenons $\mathcal{E}$ = 1,88 soit $p < 0,06$, valeur qui est à la limite de la signification.

Néanmoins nous considèrerons, en fonction de ces résultats et de ceux relevés dans la litterature, que le fait d'avoir des antécédents de mort-nés constitue un facteur de risque dans la survenue de malformations congénitales.

APPAREIL MALFORMÉ	NOMBRE D'ENFANTS AYANT AU MOINS UNE MALFORMATION D'UN APPAREIL DONNÉ, QUAND IL EXISTE AU MOINS UN ANTECEDENT D'ENFANT MORT-NÉ DANS LA FRATRIE (sans les malformations min.)		NOMBRE D'ENFANTS ISSUS DE MERES MULTIPARES SANS ANTECEDENT DE MORT-NÉ, AYANT AU MOINS UNE MALFORMATION D'UN APPAREIL DONNÉ (sans les malformations min.)		TOTAL DES ENFANTS DE MERES MULTIPARES, AYANT UNE MALF. D'UN APPAREIL DONNÉ
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	
Locomoteur	10	40	231	22.3	241
Cardio-vasculaire	8	32	147	14.2	155
Urinaire	1	4	23	2.2	24
Génital	1	4	59	5.7	60
Face, cavité buccale	2	8	73	7.1	75
Peau, phanères	1	4	42	4.1	43
Syst. endocrinien	1	4	7	0.7	8
Syst. nerveux	4	16	74	7.1	78
Organes des sens	0	0	19	1.8	19
Digestif	1	4	39	3.8	40
Glandes digestives	0	0	4	0.4	4
Respiratoire	0	0	1	0.1	1
Sang	0	0	1	0.1	1
Chromosomes et enzymopathies	1	4	49	4.7	50

1 COMPARAISON ENTRE LA REPARTITION DES MALFORMATIONS DES ENFANTS ISSUS DE MERES MULTIPARES AYANT EU AU MOINS UN ENFANT MORT NE (25 cas) (à l'exclusion des malformations mineures isolées) et CELLE DES MALFORMATIONS ISSUS DE MERES MULTIPARES SANS ANTECEDENT D'ENFANT MORT NE (1035 cas)

Si on compare la répartition des atteintes des différents appareils entre les enfants porteurs de malformations majeures ou multiples issus de mères multipares sans antécédent d'enfant mort-né et entre les enfants malformés pour lesquels il existe des antécédents de mort-nés on peut remarquer une discrète prédominance de l'atteinte de l'appareil locomoteur, du système cardio-vasculaire et du système nerveux parmi cette dernière population. Mais le nombre de dossiers est trop restreint pour que l'on puisse affirmer un quelconque phénomène particulier qui serait à confirmer par des travaux à plus grande échelle. (tableau n° 1 ci-contre).

d) Recherche des antécédents d'enfants malformés dans la fratrie de l'enfant porteur d'anomalies congénitales.

Parmi les 711 dossiers de multipares, mères d'enfants malformés nous retrouvons :

- 44 dossiers dans lesquels il existe 1 antécédent d'enfant malformé dans la fratrie,

- 4 dossiers où il existe 2 enfants malformés dans la fratrie,

- 1 dossier où il en existe 3.

Si on exclut les dossiers des multipares, mères d'enfants porteurs de malformations mineures isolées, il nous reste 610 dossiers dans lesquels on en retrouve :

- 39 avec 1 antécédent d'enfant malformé,

- 4 avec 2 antécédents

- et 1 avec 3 antécédents.

Nous avons comparé ces données avec celles issues d'une population témoin (M. CHAUSSADE 48) dans laquelle l'auteur avait comptabilisé 14 cas d'antécédents d'enfants malformés pour 1111 mères multipares. La comparaison des pourcentages nous donne $\varepsilon = 6,42$ (pour la comparaison avec l'ensemble des enfants malformés issus de multipares) et 6,55 (pour celle des enfants porteurs de malformations majeures ou multiples) soit, dans les deux cas $p < 10^{-9}$.

Dans notre population, les femmes ayant déjà eu au moins un enfant malformé, ont donc un risque accru de survenue de malformations pour les enfants suivants.

Nous avons donc recherché à savoir si les malformations rencontrées se répètaient de façon identique dans une même famille. En fait, dans notre population d'enfants malformés il s'agit dans plus de la moitié des cas de malformations différentes pour les différents enfants atteints.

Conclusion

- La fréquence des antécédents de fausse couche chez les mères d'enfants malformés est supérieure à celle observée chez les mères d'enfants normaux.

- Il semble exister une relation entre la notion d'antécédent d'enfant mort-né et le risque de survenue de malformations congénitales.

- Le risque de malformation chez l'enfant est statistiquement très supérieur lorsqu'il existe déjà un enfant malformé dans la fratrie. Mais on remarque qu'il s'agit dans plus de la moitié des cas de malformations différentes chez chacun des enfants concernés.

9°) Recherche des antécédents médicaux maternels

- chroniques

- aigus pendant la grossesse

L'interrogatoire des femmes venant consulter à la maternité dans le cadre de la surveillance obstétricale reste très subjectif malgré les progrès réalisés dans le relevé des différents renseignements demandés lors de ces visites. Il reste lié aux données que ces femmes veulent bien confier à un médecin qu'elles ne connaissent pas pour la plupart lors de la première entrevue, il faut encore supposer lors de l'interrogatoire que la femme connaisse ses propres antécédents médicaux ou chirurgicaux et ceux des deux familles maternelle et paternelle.

Ce facteur subjectif du mode de recueillement des données est majoré de façon importante par le fait que notre étude est rétrospective, que certains dossiers sont très incomplets, etc...

Pour ces différentes raisons nous nous contenterons de citer les différents antécédents retrouvés dans notre population de mères d'enfants malformés.

a) Recherche des antécédents médicaux chroniques maternels

Si on exclut les mères d'enfants porteurs de malformations mineures isolées, on relève 70 dossiers parmi lesquels :

- 6 antécédents d'épilepsie
- 4 maladies psychiatriques
- 8 cardiopathies
- 8 diabètes traités
- 7 affections endocriniennes
- 2 stérilités secondaires
- 1 sclérose en plaque
- 10 infections chroniques ou séquelles de maladies infectieuses.

Il existe une notion de traitement au long cours pour 45 de ces 70 maladies chroniques.

b) Recherche de l'existence de maladies aigües survenues au cours de la grossesse ayant abouti à la naissance d'un enfant malformé.

Ce chapitre est plus que tout autre lié à l'évolution de la connaissance et de la surveillance obstétricale.

De plus, le mode de relevé des données nous a obligé, quand il existait plusieurs facteurs anormaux survenus au cours de la grossesse, à choisir parmi ces facteurs celui qui nous paraissait le plus important.

Par conséquent, il ne pourra s'agir là aussi que d'un relevé qui n'aura de valeur qu'à titre indicatif et qui ne permettra aucune conclusion à lui seul.

Nous avons pu relever 417 dossiers parmi ceux des mères d'enfants porteurs de malformations majeures ou multiples, pour lesquels il existait une notion de pathologie aigüe survenue au cours de la grossesse considérée.

Parmi ces dossiers et répétons-le seulement à titre indicatif, nous avons noté :

- 220 néphropathies gravidiques

- 10 cas de diabète clinique ou chimique apparu pendant la grossesse

- 21 cas d'infection bactérienne (pulmonaire, urinaire, surtout)

- 29 maladies virales diagnostiquées dont 11 syndromes grippaux

- 2 cas d'exposition prolongée aux rayons X en début de grossesse (1 cas pour polytraumatisme des membres et du bassin et 1 cas pour UIV)

- 1 affection psychiatrique aigüe

- 109 cas de problèmes gynéco-obstétricaux (hydramnios, menace de fausse couche, métrorragies, vomissements importants, etc...)

- 1 cas de cancer du foie ; la parturiente est décédée dans les jours qui ont suivi l'accouchement.

- 2 cas de traitement en début de grossesse, par un taenifuge, notion retrouvée à l'interrogatoire après la naissance de 2 enfants porteurs de fentes labiales.

- 2 cas de maladies neurologiques s'étant manifestées pour la première fois au cours de la grossesse en cause.

Sur cet ensemble de 417 maladies survenues en cours de grossesse, 356 ont reçu un traitement. Il paraît difficile, une fois de plus, de faire la part des choses entre le risque d'atteinte de l'embryon par ce processus anormal et le risque iatrogène surajouté.

10°) Recherche d'une anomalie chromosomique maternelle

La pratique du caryotype parental en cas de naissance d'enfant porteur d'anomalies congénitales est encore trop récente pour permettre de tirer des conclusions.

Nous n'avons trouvé que deux caryotypes maternels pathologiques :

- l'un montrait une translocation équilibrée 11/22, anomalie retrouvée chez les deux enfants de cette mère, enfants nés polymalformés, l'un mort-né et l'autre décédé rapidement en période néo-natale.

- l'autre montrait la formule chromosomique suivante : 44.XXX ; chez la mère, 3e geste, qui accoucha à 6 mois d'un enfant mort-né, on notait déjà deux fausse-couches précoces.

Néanmoins, la pratique du caryotype est à systématiser :

- chez tout malformé mort-né non macéré ; un dossier complet clinique, radiologique et anatomique est par ailleurs indispensable.

- chez les parents et les autres enfants de la fratrie d'un enfant malformé, et en fonction du type de malformation, après avis du service de génétique.

C - ETUDE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Ces antécédents familiaux sont le plus souvent mal connus et très imprécis.

Nous avons cependant relevé plusieurs dossiers dans lesquels sont colligés des antécédents paternels ou des familles maternelle ou paternelle, qui peuvent avoir un rôle dans la génèse de malformations congénitales.

Etudions, à titre indicatif seulement, quels sont ces antécédents et les malformations s'y rapportant.

1°) Etude des antécédents paternels

- a) Nous avons relevé deux cas où le père de l'enfant présente une malformation identique à celle du nouveau-né. Ces malformations sont les suivantes :

  - une polydactylie et une syndactylie dans le premier cas,
  - une maladie luxante de la hanche dans le deuxième cas.

  Un seul dossier mentionne l'existence de malformations différentes entre le père et l'enfant : Mme S. RAB... (10 606 - 1972) dont le mari est porteur d'une anomalie congénitale unilatérale d'un conduit auditif externe. L'enfant, né au terme de 39 semaines, présente :
  - une syndactylie,
  - des pieds varus équins,
  - une maladie des brides amniotiques au niveau des deux membres inférieurs.

- b) Nous n'avons retrouvé que deux observations mentionnant l'existence d'un diabète chez le père de l'enfant.

- c) Un autre dossier mérite une attention particulière (consanguinité).

  - M. BUT... (n° 1587, 1962), jeune fille de 15 ans, célibataire, ouvrière, dont la grossesse a abouti à la naissance d'un enfant polymalformé, mort-né, présentant :
  - 1 hypospade,
  - 1 rein unique,
  - 1 polydactylie de la main gauche,
  - 1 ectrodactylie du pied gauche.

  Le procréateur était son propre père.

2°) Etude des antécédents de la famille maternelle

- a) Parmi les dossiers de mères d'enfants porteurs de malformations majeures ou multiples, nous avons relevé 56 cas d'antécédents malformatifs familiaux du côté maternel :

  - 23 enfants sont porteurs d'une ou plusieurs malformations semblables à celles déjà observées dans la fammille maternelle.

  - 10 enfants sont atteints de malformations différentes de celles déjà rencontrées dans cette famille maternelle.

  - Dans 15 observations l'enfant et la mère sont porteurs des mêmes malformations alors qu'il existe 10 dossiers dans lesquels les malformations sont différentes entre mère et enfant.

1) Malformations identiques chez l'enfant et dans la famille maternelle.

Parmi chaque appareil, nous retrouvons :

- Appareil locomoteur

ectromélie	1 cas
syndactylie	3 cas
polydactylie	2 cas
arthrogrypose	1 cas
hypoplasie frontale	1 cas
luxation de hanches	1 cas

- Système nerveux

anencéphalie	1 cas	
hydrocéphalie	4 cas	dans la même famille (hydrocéphalie liée au sexe)

- Système cardio-vasculaire

Angiomes multiples	1 cas
Malformation cardiaque non précisée	1 cas
C. I. V.	2 cas

- Appareil digestif

Atrésie duodénale	1 cas

Parmi les malformations multiples, nous retrouvons les associations suivantes :

- microcéphalie, microphtalmie, plis palmaires anormaux 1 cas
- Tableau complet de dysplasie ectodermique 1 cas
- Achondroplasie, macrocéphalie, plis palmaires anormaux 1 cas

- Fente labiale unilatérale avec fente gingivale et naevus 1 cas.

2) Malformations différentes chez l'enfant et dans la famille maternelle (10 cas)

MALFORMATION DE L'ENFANT (à l'exception des malformations mineures isolées)	MALFORMATIONS RETROUVEES DANS LA FAMILLE MATERNELLE
Anencéphalie, anomalies des OGE	Trisomie 21
Ectromélie	Monstre double tétradelphe
Arthrogrypose	Micromélie, syndactylie
Souffle systolique d'étiologie non précisée	Tétralogie de Fallot
Atresie duodénale	Cardiopathie
CIV, mamelon surnuméraire, angiomes	Rein unique
CIV, microphtalmie, microstomie, plis palmaires anormaux	Cardiopathie non précisée
Micromélie, omphalocèle, encéphalo-dysraphie avec exencéphalie, fente labiale	Trisomie 21
Atrésie oesophagienne	Trisomie 21
Polydactylie, pied gauche talus	Luxation de hanche

3) Malformations identiques chez la mère et chez l'enfant

Nous n'avons retrouvé dans ce groupe que des malformations de l'appareil locomoteur :

- 10 maladies luxantes de la hanche,
- 1 pied bot unilatéral
- 1 polydactylie
- 1 association poly et syn-dactylies

- 1 association pied talus et maladie luxante de la hanche,

à l'exception d'un cas de dysplasie ectodermique.

4) Malformations différentes entre mère et enfant

Chez les enfants nous retrouvons :

- 5 atteintes de l'appareil locomoteur,

- 2 atteintes du système cardio-vasculaire,

- 2 atteintes du système génital,

- 1 tumeur cutanée

- b) L'interrogatoire des mères d'enfants porteurs de malformations majeures ou multiples a permis de retrouver parmi les 1060 dossiers 70 cas de familles diabétiques connues. (84 cas, si on n'élimine pas les malformations mineures isolées).

- c) Deux autres dossiers montrent des antécédents particuliers :

  - M. GOV... (n° 472 - 1960) 30 ans, 3e pare, ayant accouché au terme de 41 semaines d'un enfant porteur de plusieurs malformations :

  . hypospade,
  . cryptorchidie bilatérale,
  . agénésie scrotale,
  . imperforation anale.

  La recherche du sexe chromatinien montre qu'il s'agit d'un enfant de sexe masculin.
  La mère de Mme GOV.. présente une maladie d'Addison.

  - S. PIS.... (n° 11 327 - 1974) 19 ans ayant accouché au terme de 39 semaines d'un enfant présentant une hyperplasie surrénale congénitale.
  Mme PIS.... est porteuse d'une thalassémie et présente une insuffisance rénale chronique.

3°) Etude des antécédents de la famille paternelle

Le plus souvent, l'interrogatoire d'une jeune femme lors d'une consultation gynéco-obstétricale, ne permet pas de retrouver d'antécédents particuliers dans la famille du conjoint. Tout d'abord parce que ces jeunes femmes sont rarement au courant du passé pathologique de la famille paternelle. Ensuite parce que le médecin, s'il se soucie parfois de l'état de santé du procréateur, néglige souvent les antécédents familiaux paternels. Tout ceci fait que ce chapitre se trouve très limité.

- a) Nous n'avons retrouvé que 4 cas où il existait des antécédents malformatifs.
Pour 3 d'entre eux il s'agit de malformations identiques chez l'enfant et dans la famille paternelle. Ces malformations sont les suivantes :

1 trisomie 21 avec atteinte cardiaque associée,
1 CIV
1 association poly et syndactylie.

Pour le 4e dossier, il s'agit de malformations différentes entre enfant et famille paternelle :

Mme G. AUC... (n° 10 410 - 1967) 34 ans, 4e pare ayant accouché au terme de 41 semaines d'un enfant polymalformé présentant :
- fente labiale unilatérale droite,
- fente gingivale bilatérale,
- hypospade,
- cryptorchidie bilatérale,
- hernie inguinale bilatérale.

Le beau-père de Mme AUC... présente une malformation de la jambe gauche non précisée. Mais dans ce dossier une deuxième étiologie peut être retenue dans le contexte de ces malformations :
Mme AUC... suit depuis 1962 un traitement à visée anti-épileptique. Son premier enfant né en 1961, ne présentait aucune malformation. Les trois enfants suivants seront porteurs d'une malformation trachéale pour le premier, d'une fente labio-palatine bilatérale pour le second et du tableau polymalformatif décrit plus haut pour le troisième.

- b) L'analyse des dossiers ne permet de retrouver que 13 cas de diabète dans les familles paternelles.
On ne retrouve pas d'autre antécédent particulier.

Etat de l'enfant à la naissance	Nombre total d'enfants malformés		Malformations multiples ou majeures	
	Nombre	%	Nombre	%
Enfant vivant	1125	91.17	947	89.68
Enfant mort-né	109	8.83	109	10.32
Non précisé	4		4	

REPARTITION DES MORT-NES ET DES NES VIVANTS

PARMI LES ENFANTS MALFORMES

D - L'ENFANT MALFORME

1°) Etat de l'enfant à la naissance

Enfant né vivant ou mort-né

Parmi notre population d'enfants malformés nous relevons 109 cas d'enfants mort-nés pour 1125 enfants nés vivants, soit un pourcentage de 8.83 enfants mort-nés pour l'ensemble des malformés.

Si nous éliminons de notre étude les enfants porteurs de malformations mineures isolées, le nombre de mort-nés demeure inchangé mais le nombre de naissances vivantes n'est plus que de 947, soit un pourcentage de 10.32 % enfants mort-nés parmi les enfants malformés.

Pour la période de 25 ans envisagée dans notre étude, le nombre total des mort-nés était de 736, soit 1.48 enfant mort-né pour 100 naissances, contre 10.32 enfants mort-nés pour 100 enfants malformés.

A l'inverse, si nous rapportons le nombre de mort-nés malformés au nombre total de mort-nés pour la période totale de l'étude, nous obtenons un pourcentage de 14.81 enfants malformés pour 100 enfants mort-nés.

Mortinatalité et existence de malformations sont donc deux caractères étroitement liés (tableau ci-contre)

Nos chiffres viennent confirmer les résultats obtenus dans différentes enquêtes :

- M.L. BRIARD (34) dans son étude rétrospective portant sur 20 591 enfants a retrouvé 265 mort-nés soit 1.29 enfant mort-né pour 100 naissances. Parmi ces mort-nés 33 d'entre-eux sont porteurs de malformations majeures ou multiples, soit un pourcentage de 12.45 enfants malformés pour 100 enfants mort-nés.

- A. MAC DONALD (155) dans le rapport final de son enquête prospective concernant les relations entre l'état de santé maternel en début de grossesse et la survenue de malformations congénitales retrouve une mortinatalité de 2 mort-nés pour 100 naissances. Parmi les cas de mort-nés relevés (63 au total) il note 25 pour cent d'enfants porteurs de malformations majeures.

- L. HARRIS (100) retrouve quant à lui 300 mort-nés pour 21 142 enfants vivants, soit un pourcentage de 1.40 mort-né pour 100 naissances ; 31 de ces mort-nés sont malformés soit 10.33 enfants malformés pour 100 mort-nés.

Etat de l'enfant	Ensemble des accouchements sur 25 ans		Enfants avec malformations majeures ou multiples	
	Nombre	%	Nombre	%
Enfants vivants	48929	98.52	947	89.68
Enfants mort-nés	736	1.48	109	10.32
Pourcentage d'enfants malformés parmi les enfants mort-nés	$= \frac{109 \times 100}{736} = 14.81\ \%$			

COMPARAISON ENTRE MORTINATALITE ET ETAT MALFORMATIF

- S. FOUSSEREAU (77) à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg a relevé 627 malformations congénitales parmi 4003 autopsies d'enfants de moins de 15 ans. Parmi ces 4003 autopsies, 778 ont été pratiquées sur des enfants mort-nés. 71 de ces mort-nés étaient porteurs de malformations congénitales, soit 9.13 enfants malformés pour 100 enfants mort-nés.
Cette série était composée d'une étude pratiquée sur 3 périodes différentes :
- de 1926 à 1929 : 204 mort-nés dont 9 malformés (4.4 %)
- de 1962 à 1965 : 303 mort-nés dont 26 malformés (8.5 %)
- de 1966 à 1969 : 271 mort-nés dont 36 malformés (13.3 %)
Ce dernier taux semble plus proche des taux retrouvés dans les autres communications.

Nous avons recherché quels étaient les appareils présentant une ou plusieurs anomalies congénitales chez les enfants mort-nés malformés et nous avons comparé nos résultats à ceux observés dans la littérature. Le tableau ci-contre nous donne le nombre de malformations dans chaque appareil et leur fréquence dans différentes populations de mort-nés malformés.

Par rapport aux enfants nés-vivants les anomalies du système nerveux et du squelette sont retrouvées avec une grande fréquence dans les différentes études. Si l'atteinte cardio-vasculaire est plus fréquente chez les mort-nés, nous n'avons pas retrouvé la prédominance franche de cette atteinte montrée par S. FOUSSEREAU (77) par rapport à l'atteinte des autres appareils, mais il faut remarquer que ses chiffres sont ceux obtenus avec l'ensemble de ses autopsies d'enfants malformés de moins de 15 ans et non ceux des enfants malformés mort-nés.

On note également une atteinte plus importante du système urinaire et des phanères :

APPAREILS MALFORMES ATTEINTS PREFERENTIELLEMENT CHEZ LES ENFANTS MORT-NES PAR RAPPORT AUX MALFORMES VIVANTS

Système nerveux	$\varepsilon = 15.18$ soit $p < 10^{-9}$
Appareil locomoteur	$\varepsilon = 2.72$ soit $p < 0.01$
Appareil cardio-vasculaire	$\varepsilon = 2.69$ soit $p < 0.01$
Peau et phanères	$\varepsilon = 2.93$ soit $p < 0.01$
Appareil urinaire	$\varepsilon = 2.36$ soit $p < 0.02$

Appareil malformé	Etude personnelle		M.L. BRIARD (34)		S. FOUSSEREAU (77)		L. HARRIS (100)	
	Nbre d'enf.	%	Nbre d'enf.	%	Nbre d'enf.	%	Nbre d'enf.	%
Cardio-vasculaire	17	11.64	3	6.52	218	40		
Tube digestif	9	6.16	7	15.22	114	20.92	1	3.23
Système nerveux	57	39.04	13	28.26	96	17.61	22	70.97
Reins, voies urinaires et génitales	14	9.59	7	15.22	46	8.44		
Squelette	31	21.23	11	23.91	37	6.79	6	19.35
Autres	18	12.33	5	10.87	34	6.24	2	6.45
Total des enfants porteurs de malformations	146		46		545		31	

TABLEAU COMPARATIF DES FREQUENCES DES APPAREILS MALFORMES DANS LES POPULATIONS D'ENFANTS MORT-NES

Conclusion

- *La fréquence de la mortinatalité est environ sept fois plus importante chez les enfants malformés que chez les enfants normaux. Près de 15 % des enfants mort-nés sont malformés.*

- *Les atteintes de l'appareil locomoteur, du système nerveux du système cardio-vasculaire, de l'appareil urinaire et des phanères sont plus fréquemment rencontrées chez les mort-nés malformés que chez les enfants malformés viables.*

SEXE	Ensemble des enfants malformés		Enfants avec malformations majeures ou multiples	
	Nombre	%	Nombre	%
Masculin	615	50.62	532	51.30
Féminin	598	49.22	503	48.51
Ambigu	2	0.16	2	0.19
Total sexe connu	1215	100	1037	100
Non précisé	23		23	
TOTAL	1238		1060	

SEX RATIO PARMI NOS ENFANTS MALFORMES

Etat de l'enfant	Masculin		Féminin	
	Nombre	%	Nombre	%
Malformé	532	51.40	503	48.60
Non malformé	25009	51.45	23601	48.55

COMPARAISON DE LA REPARTITION DU SEX RATIO
CHEZ LES ENFANTS MALFORMES ET NON MALFORMES

2°) Etude du sex ratio

Habituellement, et jusqu'à 60 ans, une population normale se présente avec une discrète prédominance masculine.

Ceci est retrouvé dans l'analyse du sex ratio de notre population d'enfants malformés.

Nous avons comparé la répartition entre sexe masculin et féminin entre l'ensemble des enfants malformés et celui des enfants non malformés nés pendant la même période. Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre ces deux populations. Par conséquent la notion de malformation en général paraît indépendante de celle du sexe de l'enfant.

Ces faits confirment certaines données de la littérature ; par exemple :

- M.L. BRIARD (34) ne retrouve pas de différence significative entre le sex ratio de l'ensemble des malformés de son étude et celui de son échantillon témoin. Par contre S.A. VILLANUEVA (230) obtient une répartition nettement différente : 68.30 pour cent de ses malformés sont de sexe masculin contre 30.98 pour cent de sexe féminin. Mais sa série d'enfants malformés est relativement réduite ce qui peut avoir un rôle important dans cette différence de répartition.

De nombreux auteurs, s'ils ne trouvent pas de différence entre le taux d'enfants malformés de sexe masculin ou féminin, rapportent des différences de répartition entre sexe et type de malformation, ou entre sexe et certaines anomalies au sein des différents appareils de l'organisme.

- C'est ainsi que S. HAY (102) cite un certain nombre de malformations qui seraient plus spécifiques d'un sexe
(tableau page suivante)

- Pour M.L. BRIARD (34) il y aurait plus de polymalformés de sexe masculin. La trisomie 21, les pieds bots, les malformations réno-urinaires se rencontreraient plus volontiers chez les garçons, alors que les atteintes du tube neural, les luxations de hanche seraient l'apannage du sexe féminin. Elle ne remarque aucune différence de sexe pour les malformations digestives, cardiaques et les fentes labiales.

- L. HARRIS (100) ne retrouve une prédominance féminine que pour : l'anencéphalie, alors que la prédominance masculine semble nette pour les anomalies cardio-vasculaires, les fentes labiales, palatines ou labio-palatines, les malformations génitales et la Trisomie 21.

SEXE MASCULIN	SEXE FEMININ
Hydrocéphalies	Anencéphalies
Fentes labiales et palatines	Spina bifida
Malformations oesophagiennes	Fentes palatines
Omphalocèles	Hernies ombilicales simples
Malformations ano-rectales	Anomalies de flexion et de rotation du pied
Syndactylies	Trisomie 21 (si nouveau-nés seulement)
Anomalies de longueur des membres	
Anomalies de flexion de la plante du pied	
Trisomie 21 (chez l'enfant en général)	

REPARTITION DES MALFORMATIONS EN FONCTION DU SEXE SELON S. HAY (102)

Type de malformation	Sexe Masculin	Sexe Féminin	Sexe Ambigu	Sexe non précisé
Isolée mineure	83 (46.63 %)	95 (53.37 %)		
Isolée majeure	382 (52.98 %)	339 (47.02 %)		18
Multiples mineures	10 (71.43 %)	4 (28.57 %)		
Multiples majeures	111 (48.47 %)	118 (51.53 %)	2	5
Mineures et majeures associées	29 (40.85 %)	42 (59.15 %)		
TOTAL	615	598	2	23

TYPE DE MALFORMATION ET SEXE

En fonction de ces données, nous avons voulu chercher si un type de malformation ou une anomalie congénitale particulière pouvait prédominer dans un des deux sexes.

a) En ce qui concerne le type de malformation, nous observons une discrète prédominance des malformations majeures isolées dans le sexe masculin (52.98 pour cent contre 47.02 pour cent). Par contre, ce sont les filles qui présentent le plus de polymalformations (52.23 pour cent contre 47.77 pour cent). (Tableau ci-contre)

b) Nous avons cherché, pour chaque appareil malformé, la répartition entre garçons et filles.

Il semble, dans notre étude que les garçons soient les plus fréquemment atteints de malformations des appareils suivants :
urinaire et génital (62.50 % et 86 %)
face et cavité buccale (53.6 %)

Les filles, par contre, présenteraient plus fréquemment des malformations cardio-vasculaires (56.97 %), digestives (57.97 %) et des anomalies chromosiques et enzymopathies (60 %).

Nous avons également recherché dans chaque appareil s'il existait une ou plusieurs malformations prédominantes pour un sexe donné. Le tableau page suivante montre les malformations les plus fréquemment rencontrées chez les enfants de sexe masculin et chez ceux de sexe féminin, pour chaque appareil.

Nous retrouvons certaines données déjà citées parmi les travaux de S. HAY (102) et de M.L. BRIARD (34) notamment. Mais notre distribution n'est pas identique à celles de ces travaux :

l'hydrocéphalie, les malformations oesophagiennes, les omphalocèles, la trisomie 21, les anomalies de longueur des membres ne prédominent pas dans le sexe masculin.

Nous ne retrouvons pas non plus de grande fréquence du spina bifida dans le sexe féminin.

Si les malformations uro-génitales prédominent chez le garçon, c'est la conséquence de la fréquence importante des hypospades et des cryptorchidies.

Les cardiopathies sont quant à elles, retrouvées en plus grand nombre dans le sexe féminin, ainsi que les Trisomies 21 et les luxations de hanche.

Ces données seraient à ajouter à des relevés épidémiologiques plus importants, afin de savoir si ces répartitions particulières en fonction du sexe sont confirmées ou si elles ne sont que le fait du hasard.

Appareil malformé	Malformation dans cet appareil pour le sexe masculin	Malformation dans cet appareil pour le sexe féminin
Appareil locomoteur	Macrocéphalie (6/0) ($p < 0.05$) Polydactylie (25/15) NS Syndactylie (19/9) NS	Microcéphalie (5/10) NS Hernie ombilicale (8/22) ($\varepsilon = 2.75$ $p < 0.01$) Pied talus (43/55) NS Luxation de hanche (25/95) ($\varepsilon = 7.13$ $p < 10 - 9$)
Appareil cardio-vasculaire		Souffle persistant (38/47) NS CIV (16/26) NS Artère ombilicale unique (12/20) NS
Face et cavité buccale	Fente labiale unilatérale (27/11) $\varepsilon = 2.47$ $p < 0.02$ Fente palatine unilatérale (20/15) NS	Malformation complexe du bloc facial (8/16) NS
Système nerveux		Anencéphalie (9/20) $\varepsilon = 2.23$ $p < 0.03$
Tube digestif	Imperforation anale (8/3) NS	Atresie oesophage (3/6) NS Atresie duodénale (1/8) ($\varepsilon = 2.10$ soit $p < 0.04$
Anomalies chromos.		Trisomie 21 (15/31) ($\varepsilon = 2.61$ soit $p < 1\%$)

MALFORMATIONS PREDOMINANT DANS CHAQUE SEXE

(Le premier chiffre correspond au nombre de malformations du même type retrouvés chez les garçons, le deuxième au nombre des mêmes malformations chez les filles)

NS = non significatif

Conclusion

- La notion d'enfant malformé est indépendante de celle du sexe de l'enfant.

- Cependant pour chacun des deux sexes, on observe des différences de répartition :

. *du type de malformation : les malformations majeures isolées paraissent légèrement plus fréquentes chez les garçons, alors que les polymalformations le sont chez les filles.*

. *dans les malformations de chaque appareil et à l'intérieur de ces appareils : les atteintes genito-urinaires et de la face sont plus fréquentes chez les garçons alors que celles du système cardio-vasculaire, de l'appareil digestif et des chromosomes le sont chez les filles.*

Terme de l'enfant malformé en semaines	Nombre d'enfants malformés	Nombre d'enfants porteurs de malf. majeures ou multiples
25	3	3
26	6	6
27	2	2
28	9	9
29	6	6
30	2	2
31	20	20
32	14	13
33	15	15
34	20	19
35	28	27
36	46	44
37	71	62
38	118	103
39	232	189
40	192	153
41	338	289
42	73	58
43	32	30
44	1	1

TERME DE L'ENFANT MALFORME (EN SEMAINES)

3°) Terme, poids et taille des enfants malformés

- a) Etude de la répartition du terme dans notre population d'enfants malformés.

Nous avons pris comme valeur limite supérieure de la prématurité le terme de 36 semaines de grossesse, en accord avec la définition de la prématurité proposée aux 3e journées européennes de Néonatalogie de 1970.

Le tableau ci-contre montre la répartition du terme dans notre population de malformés, terme donné en semaines d'aménorrhée.

La lecture de ce tableau suggère plusieurs remarques.
Si on analyse la répartition du nombre d'enfants malformés en général par rapport à celle des enfants porteurs d'anomalies majeures ou multiples, on s'aperçoit que la distribution reste identique entre les deux populations pour l'ensemble des enfants nés avant la 37e semaine de grossesse, donc chez les enfants prématurés vrais. Ceci signifie qu'il n'y a pratiquement que des enfants porteurs d'anomalies majeures ou multiples dans le groupe des enfants prématurés malformés.

Par contre les distributions sont nettement différentes pour les enfants nés après la 37e semaine de grossesse. C'est chez les enfants nés au voisinnage du terme que l'on rencontre la presque totalité des malformations mineures isolées.

D'ailleurs on ne retrouve pas de différence statistiquement significative si on compare le taux des enfants prématurés malformés porteurs de malformations mineures isolées (2.9 % des malformés) à celui des naissances prématurées dans une population témoin (170) = 5.8 %,
(ε = 1.6 NS).

Ceci permet de confirmer que le facteur de malformation majeure ou polymalformation chez un foetus, joue un rôle important dans la genèse des accouchements prématurés.

Cette conclusion est vérifiée par l'étude comparative du taux de prématurité entre une population d'enfants malformés et une population témoin.

Dans notre étude, nous obtenons les taux de prématurité suivants :
- sur l'ensemble de l'échantillon des enfants malformés :
  171 cas d'enfants nés strictement avant la 37e semaine soit 13.93 enfants prématurés pour 100 enfants porteurs d'anomalies congénitales.
- Pour la population des enfants porteurs de malformations majeures ou multiples, ce taux est encore supérieur : 166 cas soit 15.79 enfants prématurés pour 100 enfants malformés.

Poids de l'enfant (par 100 grammes)	Effectif par tranche de poids	Enfants avec malf. majeures ou multiples
200 à 300	1	1
300 à 400	0	0
400 à 500	0	0
500 à 600	3	3
600 à 700	1	1
700 à 800	4	4
800 à 900	1	1
900 à 1000	2	2
1000 à 1100	2	2
1100 à 1200	3	3
1200 à 1300	5	5
1300 à 1400	10	10
1400 à 1500	7	6
1500 à 1600	4	4
1600 à 1700	9	9
1700 à 1800	9	8
1800 à 1900	16	15
1900 à 2000	10	9
2000 à 2100	20	18
2100 à 2200	25	25
2200 à 2300	28	26
2300 à 2400	23	20
2400 à 2500	44	40
2500 à 2600	39	35
2600 à 2700	47	36
2700 à 2800	52	44
2800 à 2900	77	65
2900 à 3000	61	57
3000 à 3100	71	59
3100 à 3200	83	70
3200 à 3300	99	81
3300 à 3400	87	73
3400 à 3500	70	52
3500 à 3600	46	38
3600 à 3700	63	53
3700 à 3800	47	39
3800 à 3900	35	26
3900 à 4000	14	11
4000 à 4100	22	19
4100 à 4200	14	13
4200 à 4300	11	9
4300 à 4400	11	9
4400 à 4500	5	3
4500 à 4600	2	2
4600 à 4700	2	2
4700 à 4800	1	1
4800 à 4900	0	0
4900 à 5000	1	0

REPARTITION DU POIDS DES ENFANTS MALFORMES

Notre population témoin est tirée d'une étude effectuée à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON par Y. MICHIELS (169) qui a analysé certains facteurs concernant les enfants de faible poids de naissance, sur une série continue de 2500 accouchements.

Sur les 2529 enfants analysés Y. MICHIELS retrouvait 146 enfants prématurés vrais (terme strictement inférieur à 37 semaines) dont 4 présentant un retard de croissance intra-utérin associé à la prématurité, soit un pourcentage de 5.77 enfants prématurés pour 100 naissances.

Un test de X^2 effectué entre ce lot témoin et notre lot de malformés confirme qu'il existe une plus grande proportion d'enfants prématurés parmi les enfants malformés. Cette différence est très significative puisque p est au moins inférieur à 0.001.

Ce taux de 15.77 % qui traduit l'importance de la prématurité dans notre population de malformés est sensiblement identique à ceux retrouvés dans la littérature, à l'exception des travaux suivants :

- S.A. REPINA (193) dans son étude du déroulement de la grossesse en cas de malformations congénitales chez l'enfant retrouve 22 % d'accouchements prématurés, taux encore supérieur (34 à 42 %) s'il ne tient compte que des malformations les plus graves et des polymalformés.

- A l'opposé, S.A. VILLANUEVA (230) ne retrouve qu'un taux de 2.82 enfants prématurés pour cent enfants malformés.

- b) Etude de la répartition du poids des enfants malformés.

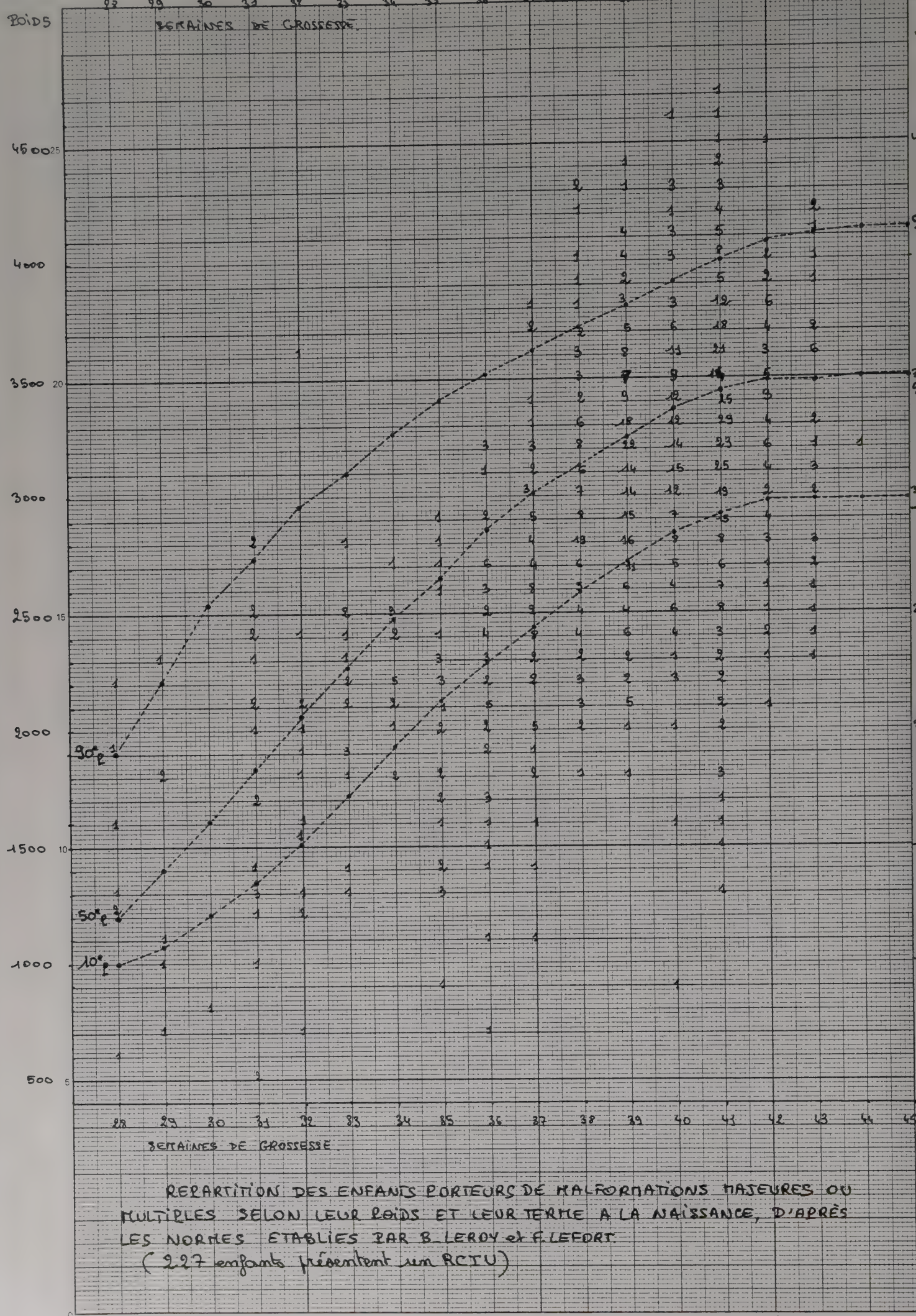
Nous avons analysé la distribution du poids chez les enfants malformés en répartissant le poids de naissance par tranches de 100 grammes (tableau ci-contre), pour l'ensemble de nos malformés et pour les enfants présentant des malformations majeures ou multiples.

Comme dans l'étude du terme, nous constatons que la distribution entre ces deux populations est à peu près identique jusqu'au poids de naissance de 2500 grammes et correspond presque uniquement aux malformations majeures ou multiples.

Les malformations mineures isolées sont pratiquement toutes relevées chez des enfants dont le poids est voisin du poids théorique correspondant à leur terme, et surtout chez des enfants au voisinnage de 39 ou 40 semaines de grossesse.

On admet que les enfants sont de faible poids de naissance quand leur poids est inférieur à 2500 grammes.

Dans notre étude 227 enfants malformés ont un poids de naissance inférieur à 2500 grammes soit 19.12 enfants de petit poids pour 100 enfants malformés.



RÉPARTITION DES ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES SELON LEUR POIDS ET LEUR TERME A LA NAISSANCE, D'APRÈS LES NORMES ETABLIES PAR B. LEROY et F. LEFORT.
(227 enfants présentant un RCIU)

Si l'on ne tient plus compte que des malformations majeures ou multiples, on relève 212 cas d'enfants de faible poids de naissance, soit un taux de 21.02 enfants de petit poids pour 100 enfants malformés.

Nous avons cherché dans une population témoin quel était le taux d'enfants de faible poids de naissance. Pour cela, nous avons utilisé, comme précédemment les données de l'étude de Y. MICHIELS (169). Dans sa série de 2500 accouchements soit 2529 naissances, elle relève les taux suivants :
- 7.16 pour cent des accouchements,
- 7.94 pour cent des naissances.

Un test de X^2 entre notre population et cette population témoin montre qu'il existe de façon très significative, une proportion beaucoup plus importante de naissances d'enfants de faible poids (inférieur à 2500 grammes) parmi les enfants malformés (avec p inférieur à 0.001).

Si on exclut de l'échantillon témoin les enfants de faible poids malformés (au nombre de 11), le test de X^2 entre les enfants de faible poids non malformés et les enfants malformés est encore plus significatif.

Ces résultats confirment ceux retrouvés dans la littérature :

- A. KLEMETTI et L. SAXEN (123) observaient une corrélation positive entre le poids de naissance inférieur à 2500 grammes et la survenue de malformations congénitales.

- M.L. BRIARD (34) trouve un poids de naissance significativement abaissé chez les enfants malformés porteurs soit de polymalformations, soit de malformations majeures sévères isolées ou non avec notamment les atteintes du tube neural, du coeur, de l'appareil digestif, de l'appareil génito-urinaire, les trisomies 21, et les fentes labio-palatines.

- S. VILLANUEVA (230) obtient une répartition du poids des enfants malformés sensiblement identique à celle que nous observons dans notre étude.

- Quant à S. BHARGAVA (24), il a étudié les rapports entre un certain nombre de facteurs maternels et la survenue de malformations dans une population d'enfants présentant un retard de croissance intra-utérin majeur (poids de naissance inférieur ou égal à 1800 grammes). Il retrouve dans cette population de nouveau-nés un pourcentage d'enfants malformés significativement plus élevé que dans une population témoin de nouveau-nés (7.3 pour cent contre 5.8 pour cent dans la population témoin).

- c) Recherche d'un retard de croissance intra-utérin

Afin de déterminer si le fort pourcentage d'enfants malformés de faible poids de naissance ne correspondait qu'au facteur prématurité, ou s'il s'y ajoutait une notion de retard de croissance intra-utérin, nous

TAILLE DES ENFANTS MALFORMES	NOMBRE DE CAS (EFFECTIF GLOBAL)	NOMBRE DE CAS (ENFANTS AVEC MALF. MAJEURES OU MULTIPLES)
20 à 25 cm	2	2
25 à 30 cm	1	1
30 à 35 cm	5	5
35 à 40 cm	14	14
40 à 45 cm	46	39
45 à 50 cm	345	285
50 à 55 cm	316	254
55 à 60 cm	7	5
Inconnus	502	455
TOTAL	1238	1060

REPARTITION DE LA TAILLE DES ENFANTS MALFORMES

PAR TRANCHES DE 5 CM

avons pratiqué un comptage croisé entre les différentes classes du terme et celles du poids des enfants malformés.

Nous avons ensuite reporté ces résultats sur une courbe établie suivant les données de B. LEROY (150) indiquant les normes pondéro-staturales en fonction de l'âge gestationnel pour les 10e, 50e et 90e percentiles, courbes établies pour la France et différant sensiblement des courbes établies par L. LUBCHENCO (153 et 154) aux Etats-Unis.

227 enfants malformés présentant des malformations majeures ou multiples ont un poids inférieur au 10e percentile soit 22.50 %.

Parmi les 178 enfants porteurs d'une malformation mineure isolée, 28 ont un poids inférieur au 10e percentile soit 16.40 %.

Si on compare ces distributions à celle obtenue par Y. MICHIELS (169) (55 RCIU parmi les 2529 enfants soit 2.2 %) la différence au profit de la population des enfants malformés par rapport à la population témoin est très significative comme le montrent les chiffres suivants :
$\xi = 20.15$ soit $p < 10^{-9}$ si on n'envisage que les malformations majeures.
$\xi = 10.14$ soit $p < 10^{-9}$ si on n'envisage que les malformations isolées mineures.

Donc on retrouve de façon très fréquente cette notion de RCIU dans la population des enfants malformés, que l'atteinte soit mineure ou majeure.

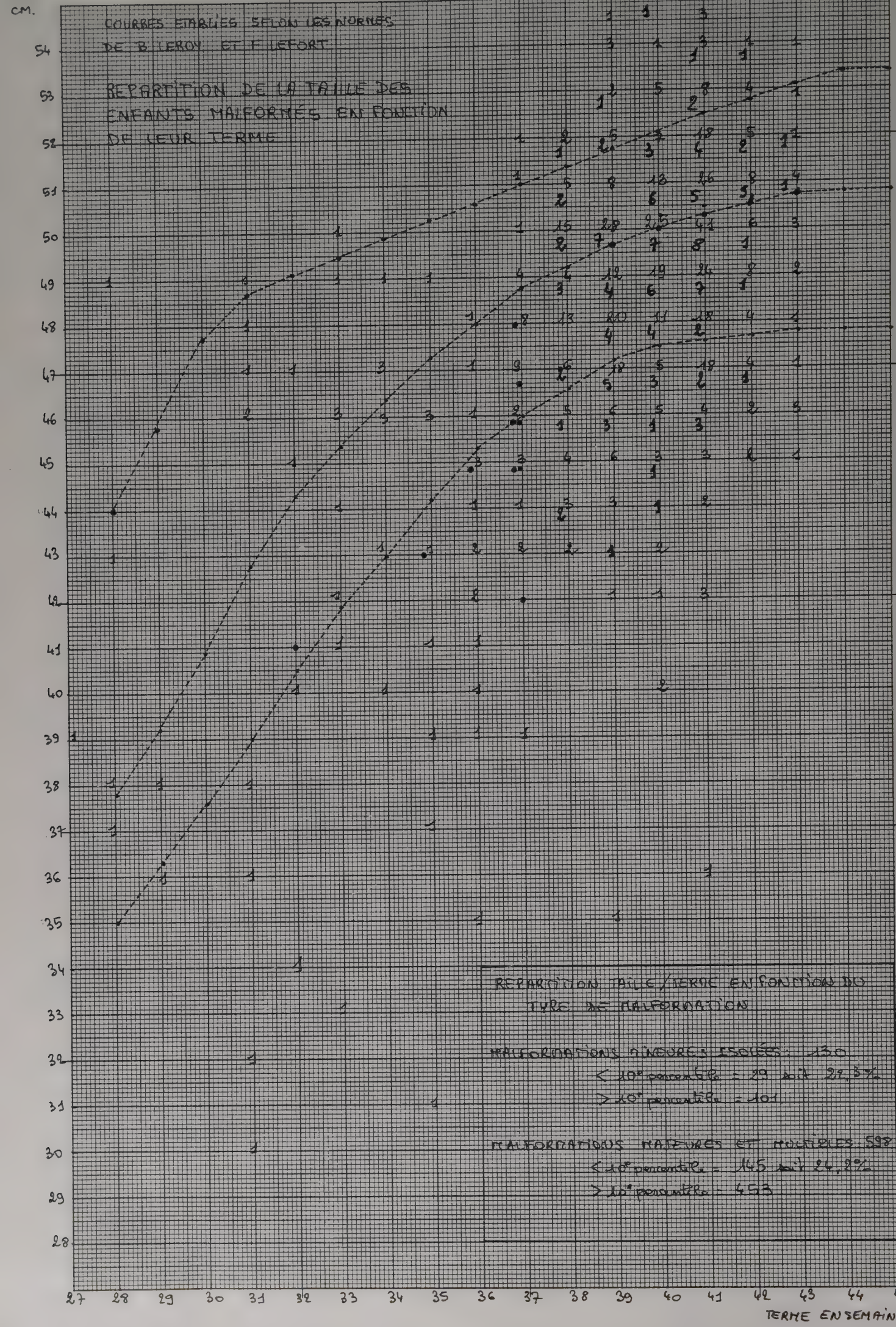
- d) Etude de la taille des enfants malformés.

L'étude de cette variable présente un intérêt moindre que celle du poids et du terme en raison des nombreux dossiers où la taille des enfants n'a pas été précisée : 502 inconnus sur les 1238 enfants malformés en général, ou 455 parmi les enfants porteurs de malformations majeures ou multiples.

Notre distribution est indiquée dans le tableau ci-contre.
La taille moyenne de notre population d'enfants malformés se situe à 48.33 cm $\pm$ 4.06 cm.

Comme pour l'étude du poids, nous avons rapporté la taille des enfants malformés au terme, pour les comparer aux normes staturales en fonction de l'âge gestationnel établies par B. LEROY (150). Nous manquons de données comparatives, aussi nous ne donnerons ces courbes qu'à titre indicatif. (courbe page suivante)

On remarquera quand même que le pourcentage des enfants dont la taille est inférieure au 10e percentile varie entre 22 et 24 %, ce qui correspond à peu près aux pourcentages de RCIU parmi les enfants malformés.


CM.
COURBES ETABLIES SELON LES NORMES
DE B. LEROY ET F. LEFORT
REPARTITION DE LA TAILLE DES
ENFANTS MALFORMÉS EN FONCTION
DE LEUR TERME
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
TERME EN SEMAIN
REPARTITION TAILLE/TERME EN FONCTION DU
TYPE DE MALFORMATION
MALFORMATIONS MINEURES ISOLÉES : 130
< 10e percentile = 29 soit 22,3%
> 10e percentile = 101
MALFORMATIONS MAJEURES ET MULTIPLES 598
< 10e percentile = 145 soit 24,2%
> 10e percentile = 453

Conclusions

- Les naissances prématurées sont beaucoup plus fréquentes dans la population des enfants malformés présentant des malformations majeures que dans celle des enfants sains ou porteurs de malformations dites mineures.

- De même les malformations majeures s'accompagnent souvent d'un faible poids de naissance.

- Ces deux caractères se retrouvent associés dans la recherche d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) = les RCIU sont beaucoup plus fréquents chez les enfants porteurs de malformations majeures et mineures que dans la population des autres enfants.

- On retrouve une notion semblable pour la taille des enfants malformés avec plus de 20 % d'entre eux situés en dessous du 10e percentile.

4°) Malformations et grossesses multiples

Sur l'ensemble de notre population d'enfants malformés, nous avons relevé 27 enfants issus de grossesses multiples, soit 2.18 pour cent de l'ensemble.

Au cours de la période de 25 ans étudiée, nous avons relevé à la maternité du Centre hospitalier régional de DIJON, 453 grossesses multiples ayant abouti à la naissance de 908 enfants. Le taux de malformation parmi les grossesses multiples est donc de 2.97 enfants pour cent naissances.

Si on compare par un test de X^2 les taux de malformation entre grossesses uniques et grossesses multiples, on ne trouve aucune différence significative.

La même étude, pratiquée seulement avec les enfants porteurs de malformations majeures ou multiples (22 enfants issus de grossesses multiples) aboutit aux mêmes conclusions. Dans deux cas, les enfants étaient porteurs des mêmes malformations.

Conclusion

Le fait que les grossesses soient uniques ou multiples n'influe pas sur la survenue de malformations congénitales.

CARYOTYPE	ENSEMBLE DES ENFANTS MALFORMES		MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES	
	Nombre	%	Nombre	%
Fait normal	43	3.47	43	4.06
Fait pathologique	32	2.58	32	3.02
Fait inconnu	3	0.24	2	0.19
Non pratiqué	1160	93.70	983	92.73
TOTAL	1238	100	1060	100

ANALYSE DES RESULTATS DES CARYOTYPES

5°) Caryotype et enfants malformés

Le caryotype des enfants malformés est resté peu pratiqué jusqu'à ces dernières années, ce qui explique le peu d'examens pratiqués : 78 caryotypes pour 1238 enfants malformés.

Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces tableaux qui ne sont donnés qu'à titre indicatif.

TYPE DE MALFORMATION	CARYOTYPE NORMAL	CARYOTYPE PATHOLOGIQUE	CARYOTYPE FAIT MAIS RESULTAT NON PRECISE
Isolée mineure	0	0	1
Isolée majeure	5	9	1
Multiples mineures	0	0	0
Multiples majeures	22	17	1
Mineures-majeures associées	16	6	0

TYPE DE MALFORMATION ET CARYOTYPE

TYPE DE MALFORMATION	NOMBRE D'ENFANTS MALFORMES
Isolée mineure	178
Isolée majeure	739
Multiples mineures	14
Multiples majeures	236
Mineures-majeures associées	71
TOTAL DES ENFANTS MALFORMES	1238

REPARTITION DES MALFORMATIONS SELON LEUR TYPE

6°) Répartition des malformations selon leur type et l'appareil touché

Cette analyse de la répartition des malformations selon leur type implique plusieurs commentaires :

- les malformations isolées mineures étant celles dont le relevé paraît le plus incertain, nous n'en tiendrons pas compte lors des études de corrélation pratiquées plus loin, bien que certains auteurs comme H. EKELUND (72) pensent que l'on doit pouvoir se servir des malformations mineures comme des majeures pour identifier les facteurs tératogènes chez l'homme (les mêmes facteurs étant responsables des malformations majeures et mineures survenant chez un même individu à un stade donné de son embryogénèse.)

- l'examen physique, radiologique et anatomique des mort-nés ou des enfants décédés dans les premières heures de vie a été quasi systématique dans les dix dernières années de notre étude ce qui a permis de relever un certain nombre de malformations d'organes profonds qui auraient certainement échappé à notre enquête autrement.

Dans son enquête sur les malformations mineures et majeures chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à 1 an, H. EKELUND (72) retrouve parmi tous les enfants examinés (6200 enfants) un pourcentage de 9.6 enfants présentant une ou plusieurs malformations mineures pour 100 naissances. Son taux de malformations majeures ou multiples est de 3.3 enfants pour 100 naissances.

Mais nos données et les siennes ne sont guère comparables en ce qui concerne les malformations mineures car certaines malformations relevées par cet auteur, telles que certaines anomalies de la verge, du scrotum, les phimosis, etc... n'ont pas été considérées comme telles dans notre enquête.

Cependant, nous pouvons souligner, en accord avec cet auteur, la grande fréquence des malformations mineures isolées ou non, comme le montre l'analyse des relevés de malformations dans les dernières années de notre étude, et souhaiter qu'elles soient relevées avec autant d'intérêt que les malformations majeures, afin de mieux pouvoir cerner les facteurs tératogènes en pathologie humaine.

Le tableau page suivante montre la répartition appareil par appareil des malformations. Nous pouvons en déduire le taux d'enfants atteints dans chaque appareil, par rapport à l'ensemble des 1238 enfants malformés. Nous manquons de données comparatives pour analyser ces résultats.

APPAREIL MALFORMÉ	NOMBRE D'ENFTS AYANT UNE MALFORM. DE CET APPAREIL	NOMBRE D'ENFTS AVEC DEUX MALFORM. DU MEME APPAREIL	NOMBRE D'ENFTS AVEC AU MOINS 3 MALFORM. DU MEME APPAREIL	TOTAL DES ENFANTS AYANT AU MOINS UNE MALFORM. DE CET APPAREIL	% DE L'ATTEINTE DE L'APPAREIL DANS L'ENSEMBLE DES ENFANTS MALFORMÉS
Locomoteur	405 (367)	74	22	501 (463)	40.47 (43.68)
Cardio-vasculaire	284 (218)	20	11	326 (249)	26.33 (23.49)
Urinaire	29	5	1	35	2.83
Génital	86	9	3	98	7.92
Face	100 (88)	41	1	142 (130)	11.47 (12.26)
Peau, phanères				121 (71)	9.77 (6.70)
Glandes endoc.				11	0.89
Syst. nerveux	113	12	1	126	10.18
Organes sens				35 (34)	2.83 (3.21)
App. digestif	64	6	2	72	5.82
Glandes digestives				6	0.48
App. respiratoire				2	0.16
Sang				4	0.32
Chromosomes et enzymopathies				66	5.33

NOMBRE DE MALFORMATIONS (1, 2, 3 et plus) DANS CHAQUE APPAREIL (Les chiffres entre parenthèses correspondent aux malformations majeures ou multiples).

7°) Malformations pour lesquelles une éventuelle étiologie ne peut être éliminée avec certitude

Ces malformations, au nombre de 56, se seront pas utilisées dans les premiers chapitres suivants, mais seront réintroduites dans les derniers calculs. Nous les avons réparties en plusieurs paragraphes selon leur étiologie suspectée.

- a) Causes infectieuses et parasitaires concomittantes de la période embryonnaire :

  . Rubéole (7 cas) associée aux malformations suivantes :
  anencéphalie
  surdité congénitale
  cardiopathies : CIV, canal artériel, souffles systoliques...
  malformations oculaires
  ectrodactylie
  plis palmaires anormaux

  . Oreillons (1 cas) : enfant atteint d'une CIV

  . Varicelle (1 cas) : Dolichocéphalie et anomalies du bloc facial

  . Rickettsiose (1 cas) : hydrocéphalie et spina-bifida

  . Toxoplasmose (2 cas) : hydrocéphalie

  . Taeniasis traité (2 cas) : dans les deux cas : fente labiale

- b) Malformations familiales identiques

  . Malformations du squelette
  13 luxations de hanche
  4 polydactylies
  2 syndactylies
  1 association syndactylie-polydactylie
  1 nanisme de Marotteaux
  1 ectromélie
  1 pied bot

  . Malformations du système nerveux
  1 anencéphalie
  2 hydrocéphalies
  1 maladie de Recklinghausen

  . Malformations de la face et cavité buccale
  1 cas de fente labio-palatine

  . Anomalies de la peau
  2 cas de dysplasie ectodermique

. Maladies du sang
1 cas de purpura thrombopénique familial

. Maladies enzymatiques
1 cas de mucoviscidose

. Malformations associées
1 association anencéphalie-anomalie des organes génitaux externes.

- c) Autres causes supposées

. 1 cas d'union consanguine : enfant présentant l'association : ectrodactylie, polydactylie, reins polykystiques

. 1 épilepsie traitée : un enfant atteint d'une fente labio-palatine puis un autre enfant polymalformé

. 1 prise toxicomaniaque de sirop iodé probablement responsable de la survenue d'un goître thyroïdien chez deux enfants successifs.

. 2 examens radiologiques en début de grossesse chez une polytraumatisée: naissance d'un enfant porteur d'1 CIV, d'1 atrésie de l'oesophage. et 1 UIV

. 1 choc allergique à la novocaïne : naissance d'un polymalformé.

. 1 tentative d'avortement avec médicaments: hydrocéphalie

. 1 anomalie chromosomique maternelle : naissances successives de 2 enfants polymalformés porteurs de la même anomalie chromosomique.

III ème P A R T I E

RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE SYNDROME GRIPPAL ET MALFORMATIONS CONGENITALES

/PLAN - 3 -/

I - INTRODUCTION

II - LE VIRUS GRIPPAL, SES PARTICULARITES CONSTITUTIONNELLES ET EVOLUTIVES

III - L'INFECTION GRIPPALE ET LES SYNDROMES GRIPPAUX - LIMITES DU DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DE L'INFECTION GRIPPALE

IV - DONNEES DE L'EPIDEMIOLOGIE GRIPPALE

V - RAPPEL DES MECANISMES DE SURVENUE DES ANOMALIES CONGENITALES

VI - MECANISMES DE L'ACTION TERATOGENE DES VIRUS EN GENERAL

VII - FAITS EXPERIMENTAUX ET FAITS OBSERVES EN PATHOLOGIE HUMAINE POUVANT CONFERER AU VIRUS GRIPPAL UN ROLE TERATOGENE

VIII - APPLICATIONS DE CES DONNEES = RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE SYNDROME GRIPPAL ET MALFORMATIONS.

- I - INTRODUCTION -

Existe-t-il ou non une corrélation entre le taux des embryopathies et l'importance des épidémies de "syndromes grippaux" sévissant pendant la période d'embryogénèse? C'est ce que nous avons essayé de démontrer dans cette troisièmme partie de notre travail.

Le point de départ de cette étude remonte à un travail de 1959, entrepris à l'occasion d'un taux élevé de malformations au décours de l'épidémie de grippe asiatique de l'hiver 1957-1958. L'enquête portant sur neuf ans (1950-1958) et sur 13403 naissances (168) montrait une corrélation probable entre le taux de mortalité grippale et le taux de malformations frappant les grossesses au deuxième mois de gestation pendant l'épidémie. Mais le caractère limité de l'étude faisait emettre des réserves. C'est pourquoi nous avons entrepris ce travail sur vingt cinq ans (1950-1974) et 49665 naissances. Il est bien évident que si le virus grippal était incriminé dans la génèse de certaines malformations, il ne s'agirait alors que de l'un des très nombreux facteurs reconnus comme tératogènes en pathologie humaine, mais cela pourrait avoir des conséquences positives compte tenu des acquisitions virologiques récentes et des progrès de la prophylaxie antigrippale.

Après un rappel sur le virus, la maladie grippale et l'étude des limites des moyens de diagnostic de la maladie chez les mères après l'accouchement nous avons recherché dans un premier temps parmi les données de la littérature si l'on pouvait admettre le rôle des virus grippaux dans la survenue des malformations congénitales et surtout comment on pourrait expliquer l'action du virus sur l'embryon.

Dans un deuxième temps nous avons essayé d'appliquer ces données à notre population d'enfants porteurs de malformations congénitales.

Nous avons d'abord soustrait de l'étude précédente cinquante six dossiers d'enfants malformés pour lesquels une étiologie autre que grippale pouvait être suspectée (cf chapitre n°7, D, 2ème partie). Nous avons réintroduit ces cas dans la dernière partie de cette recherche (P. 160) afin de mieux analyser l'effet possible des virus sur un terrain prédisposé.

II - LE VIRUS GRIPPAL - SES PARTICULARITES CONSTITUTIONNELLES ET EVOLUTIVES

Les virus de la "grippe" ou "influenza" A. B. et C. , appartiennent au sous-groupe des Orthomyxovirus, de la classe des myxovirus.

1°) Description du virus

Le plus souvent sphérique mais pouvant prendre une forme filamenteuse, le virion est constitué :

- d'une nucléocapside comportant l'ARN viral
- d'une enveloppe protido-lipidique porteuse de spicules glycoprotéiques, hémagglutinines et neuramidases

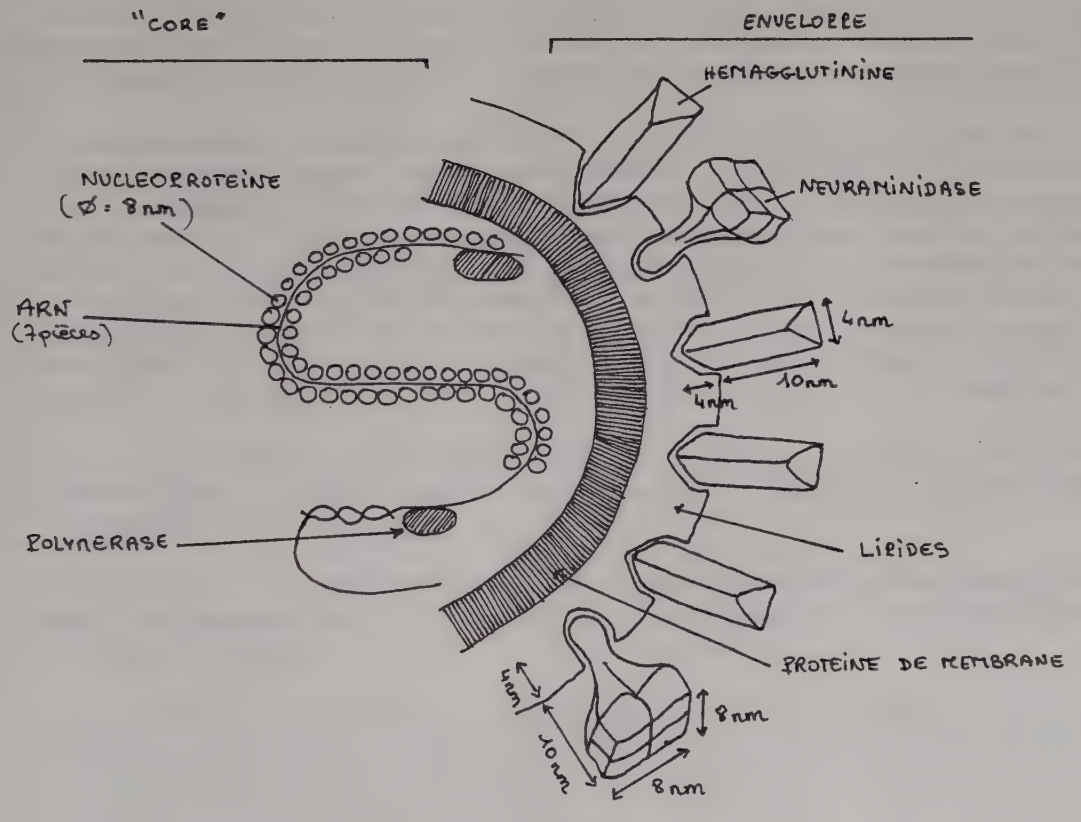


SCHÉMA DE LA STRUCTURE DU VIRUS INFLUENZA

(D'après Laver et Schulze) tiré du manuel de Virologie A. Flam

2°) Les antigènes des virus grippaux

Les virus de la grippe comportent deux grands types d'antigènes :

- l'antigène de la nucléocapside qui fixe le complément et définit trois principaux types de virus : A. B et C.

- les antigènes d'enveloppe ou de surface : neuramidase et hémagglutinine. Ce dernier est spécifique des sous types de virus grippal.

3°) Les variations antigéniques

Elles constituent l'originalité du virus grippal. Ces variations, perpétuelles, concernent surtout le virus A., moins le virus B et portent sur les antigènes d'enveloppe.

Deux types de variations peuvent se rencontrer :

- la cassure, rendant compte d'une modification importante de la structure antigénique, survient tous les dix à quinze ans et engendre un virus totalement différent du précédent appelé mutant. Elle définit alors un nouveau sous type de virus A. Cette variation peut porter, soit sur l'hémagglutinine, soit plus souvent sur la neuramidase, soit sur les deux.

- le glissement, apparaissant entre les périodes des cassures, modifie un virus progressivement année après année ; ces virus sont appelés variants. Ces changements mineurs sont secondaires à des mutations au niveau d'un acide aminé, et sont cumulatifs. Les souches successives de variants sont ainsi, sur le plan antigénique, de plus en plus différentes de la souche initiale et présentent un caractère de dominance croissant (mais continuent de protéger contre les souches antérieures et d'un même sous-type : pêché originel). A force de glissement, le déterminant obtenu ne peut plus se modifier, imposant l'apparition d'une cassure et d'un nouveau mutant.

  Chaque apparition d'un nouveau mutant explique la survenue d'épidémies plus sévères car le virus trouvant une population vierge, donc non protégée, peut se répandre.

  Par contre la communauté antigénique entre les variants permet un certain degré de protection et rend compte d'une résistance possible, même partielle, des populations.

  On a remarqué également que d'anciens sous-types dominants pouvaient réapparaître (le virus de la grippe asiatique aurait une parenté avec celui de l'épidémie de 1889 et on a isolé récemment une souche porcine ressemblant au virus de la pandémie de 1918). Il existerait donc peut-être une évolution cyclique du virus grippal qui permettrait une meilleure prophylaxie.

Dans notre étude nous avons tenu compte de ces variations antigéniques (glissement et cassures) pour rechercher le rôle éventuel de la grippe sur l'embryon.
(cf. chapitre VIII, 3 dans cette troisième partie).

III - RAPPEL SUR L'INFECTION GRIPPALE ET LES SYNDROMES GRIPPAUX - LIMITES DU DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DE L'INFECTION GRIPPALE

1°) La grippe

S. ARMENGAUD (17) définit la grippe comme "une maladie respiratoire aigüe, humaine, infectieuse, contagieuse, épidémique, due à un myxovirus influenzae" et reconnait en elle "un fléau dont l'incidence sur la morbidité et la mortalité est extrême" malgré le grand nombre de cas bénins.

Des études épidémiologiques plus récentes en font une anthropozoonose (il existerait un réservoir de virus commun qui serait l'homme ou certains animaux = oiseaux, porcins).

La grippe à proprement parler est une entité nosologique bien définie. Hautement contagieuse, frappant sans distinction, se transmettant par contage direct, hivernale le plus souvent, elle évolue par grandes pandémies espacées ou par épidémies localisées et par cas sporadiques. L'incubation dure un à trois jours, le début est brutal avec malaise général, frissons, céphalées, courbatures pouvant atteindre tous les groupes musculaires, hyperthermie dépassant 39° C.

Ce tableau persite trois à cinq jours avec asthénie intense, anorexie et apparition de signes respiratoires d'intensité et de diffusion variables.

La défervescence thermique est parfois brusque avec hypersudation, ou en lysis rapide. On peut observer une réascension thermique traduite sur la courbe de température par le V grippal ; cette reprise de la fièvre doit être passagère ; sa persistance traduirait une surinfection bactérienne. Une asthénie résiduelle marque la convalescence.

Il existe de nombreuses formes cliniques de l'infection grippale :

- atténuées, notamment par la vaccination,
- inapparentes, grandes responsables de la dissémination,
- symptomatiques (catarrhale, neuro-méningée, pulmonaire, digestive...),
- malignes, hypertoxiques, souvent rapidement mortelles,
- compliquées par une surinfection à germes variables (complications broncho-pulmonaires fréquentes et redoutées chez le vieillard, l'insuffisant respiratoire, le cardiaque et la femme enceinte ; complications ORL).

2°) Des syndromes pseudo-grippaux

A côté de cette maladie grippale due à Myxovirus influenzae il existe un nombre important d'infections contagieuses d'allure grippale (ou syndromes pseudo-grippaux) évoluant par petites épidémies ou par cas sporadiques, le plus souvent hivernales sauf pour certaines d'entre elles, qu'il s'agisse :

- de maladies virales à paramyxovirus, adenovirus, rhinovirus, enterovirus (coxsackie virus et echovirus), réovirus, arbovirus,...

- d'infections à mycoplasmes

- d'infections bactériennes à germes banals, à leptospires, à chlamydiae, à rickettsies.

3°) Comment faire un disgnostic de certitude

On conçoit donc, devant les nombreuses formes cliniques de la grippe à proprement parler et les diverses maladies se traduisant par un syndrome pseudo-grippal, la difficulté d'établir par le seul interrogatoire un diagnostic étiologique certain concernant une maladie qui s'est déroulée six à neuf mois auparavant.

Il pourrait également paraître superflu d'essayer de confirmer biologiquement qu'il s'agit bien de la maladie grippale le plus souvent bénigne et d'évolution rapide, compte tenu du fait que le laboratoire répond en général lorsque la maladie est terminée. Mais sur le plan épidémiologique il est interessant de rechercher l'ampleur exacte d'une épidémie, de connaître les effets protecteurs d'une vaccination, ou de rapporter avec certitude au virus grippal la responsabilité de certaines manifestations cliniques particulières.

Si ce diagnostic biologique est possible, nous allons essayer de montrer pourquoi cette méthode n'est pas applicable à une étude rétrospective comme la nôtre et même pourquoi ce diagnostic ne peut être considéré comme certain dans une étude prospective malgré les résultats de certains travaux (3).

Le diagnostic biologique de la grippe repose sur l'isolement du virus et les études sérologiques.

a) L'isolement du virus dans la gorge, les secrétions, le sang, etc... neu peut avoir lieu que dans les trois premiers jours après le début clinique de la maladie, il aurait donc été tout à fait illusoire d'essayer de le mettre en évidence plusieurs mois après, chez les mères d'enfants porteurs de malformations congénitales. Même au cours d'une étude prospective, la thermo sensibilité particulière du virus grippal et le fait qu'il doit être mis en culture le plus rapidement possible après avoir été prélevé , font que la méthode ne donne que très inconstamment des résultats satisfaisants, à moins d'avoir sur place un bon laboratoire de virologie.

On pourrait également pratiquer au début de la maladie seulement, une détection rapide du virus par immunofluorescence dans les prélèvements nasopharyngiens et les expectorations.

b) Les techniques de diagnostic sérologique sont les plus fréquemment utilisées. Elles nécessitent deux prélèvements sanguins à quinze jours d'intervalle. L'élévation du taux des anticorps, pour être significative, doit au mois être multipliée par quatre entre les deux prélèvements.

Les techniques consistent à mettre en présence avec le sérum des malades divers types d'antigènes en fonction de la réaction utilisée. (antigène S de la ribunocléoprotéine virale, et antigènes V hemagglutinine et neuramidase).

Deux techniques sont utilisées :

- la réaction de HIRST ou réaction d'inhibition de l'hémagglutination,utilise la propriété commune à tous les virus grippaux d'agglutiner les hématies. Elle mesure les anticorps capables d'inhiber ce phénomène. Ce sont des anticorps de sous type du virus grippal (antigènes viraux). Ils n'apparaissent qu'entre le dixième et le quinzième jour après le début des signes cliniques sont à leur taux maximum vers le trentième jour, persistent ensuite plusieurs semaines et ne disparaissent pas complètement.

  Cette réaction de HIRST présente trois inconvénients :
  . L'existence d'inhibiteurs non spécifiques de l'hemagglutination : ils obligent à traiter préalablement les sérums, avec le danger de conserver certains de ces inhibiteurs ou au contraire de détruire une partie des anticorps.

  . La réaction anamnestique : si la spécificité de la réaction est parfaite en cas de premier contact avec un type de virus, après des infections répétées par des sous types différents de ce type de virus, une montée anamnestique d'anticorps est également possible, appelée phénomène du pêché originel antigénique ; cette montée anamnestique peut aboutir à une concentration en anticorps plus importante pour les sous types viraux anciens que pour le sous type nouveau.

  . Les faux négatifs : enfin, au début d'une épidémie due à un virus variant, la réaction de HIRST, qui utilise des souches différentes, peut être trouvée à tort négative.

- La réaction de fixation du complément la plus utilisée, peut se pratiquer avec un antigène spécifique de type ou de sous type viral. Selon l'antigène utilisé il sera donc possible d'obtenir un titrage d'anticorps spécifiques du type ou du sous type en cause.

  . La technique utilisant des antigènes S solubles
  Cette technique réalisée avec des antigènes solubles (spécifiques du type viral, préparés à partir de souches anciennes de type A ou B) permet de déceler des anticorps chez tout sujet suffisamment âgé pour avoir rencontré au moins une fois le virus grippal A ou B.

Ces anticorps "d'infection" apparaissent rapidement (comme lors d'un rappel vaccinal) sont à leur taux maximum en quinze jours, persistent quatre semaines puis reviennent aux taux antérieur à la maladie en quatre à six mois.

. la technique faisant appel à des antigènes viraux :
Si la réaction est réalisée avec un antigène viral spécifique de sous type (V) préparé soit avec le sous type de l'épidémie, soit avec le sous type précédent, les anticorps apparaissent aussi chez les sujets primo-infectés, leur délai d'apparition est plus tardif, leur pic maximal ne s'observe qu'à la quatrième semaine, mais ils ne sont plus décelables deux à trois mois après l'infection.

4°) Mais il nous reste à démontrer pourquoi le diagnostic biologique ne peut être utilisé pour affirmer la grippe en début de grossesse chez une femme venant d'accoucher.

L'analyse des méthodes de diagnostic biologique qui viennent d'être évoquées, montre qu'elles ne peuvent être utilisées dans une étude rétrospective où l'on recherche des faits qui se seraient déroulés six à neuf mois auparavant, pendant la période d'embryogénèse.

- l'isolement du virus ne peut se faire qu'au tout début de la maladie clinique.

- la cinétique des anticorps affirme soit leur disparition en moins de trois mois, soit leur persistance sans psécificité au taux antérieur à la maladie. Il paraît impossible de poser un diagnostic rétrospectif de l'infection grippale, de préciser la date d'une telle infection ; l'examen rétrospectif ne permettant en fait que de juger d'un état d'immunité.

Deux autres faits de l'immunité anti-grippale expliquent qu'on ne puisse se baser sur les études sérologiques pour affirmer une grippe, que ce soit au cours d'études rétrospectives ou prospectives :

Les anticorps dont on recherche la présence sont des anticorps sériques. Or il existe au niveau de l'épithelium des muqueuses respiratoires des défenses locales spécifiques, associées à des IgA de type secrétoire, qui jouent un rôle majeur dans la défense contre ces maladies virales et qui peuvent empêcher la réponse sérique de se manifester (94).

Il existerait dans le sérum, des anticorps neutralisants circulants qui se fixeraient immédiatement sur les virus grippaux ayant passé les barrières muqueuses, empêchant ainsi la reconnaissance de ces virus par les systèmes immunitaires et donc l'apparition de nouveaux anticorps spécifiques de ces virus grippaux. (93)

5°) Dans ces conditions, quelles sont donc les données utilisables pour tenter d'établir le profil de l'épidémiologie grippale ?

IV - LES DONNEES DE L'EPIDEMIOLOGIE GRIPPALE

La grippe ne pouvant être affirmée cliniquement, n'étant que rarement confirmée biologiquement, et n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, les seules données enregistrées concernant son évolution sont les certificats de décès mentionnant la grippe comme cause immédiate de la mort. L'I.N.S.E.E. a bien voulu mettre ses archives à notre disposition, ce qui nous a permis de relever le récapitulatif de l'enregistrement mensuel local et national des décès par grippe pour toute la période considérée.

Afin de minimiser les causes d'erreur quant aux déclarations de grippe (pour les raisons que nous avons analysées jusqu'ici.) et compte tenu de l'évolution habituelle des épidémies grippales, nous avons recherché s'il existait une corrélation entre les données des décès départementaux, régionaux et nationaux liés à la grippe.

Une corrélation étroite est apparue, conférant à ces données départementales utilisées pour la suite de notre travail, une valeur épidémiologique indiscutable.
(cf. tableau des décès par grippe, page 129).

V - RAPPEL DES MECANISMES DE SURVENUE DES ANOMALIES CONGENITALES

(D'après les références suivantes : 72, 140, 190 et 213)

Les douze premières semaines de la grossesse sont nécessaires et suffisantes pour donner à l'embryon sa morphologie pratiquement définitive et mettre en place organes et appareils. Si une anomalie survient au cours de cette période, l'embryon peut être transformé et aboutir à la naissance d'un enfant porteur d'anomalies congénitales.

1°) Mécanismes de la morphogénèse normale

"Elle apparaît comme une construction chronologiquement déterminée, ordonnée, coordonnée, récapitulative et adaptée aux lois de la sélection naturelle" (140).

Elle suit une règle génétique de base : chaque locus d'un gène est responsable de la synthèse d'un polypeptide particulier ou d'une enzyme. A une date précise et génétiquement déterminée, pour chaque ébauche d'organe se réalise une induction, sous la dépendance d'un inducteur (ou régulateur) de nature protéique. Cet inducteur va agir sur des cellules indifférenciées encore appelées compétentes. Dans le noyau de ces cellules compétentes une courte séquence d'ADN assimilable à un opéron est alors déréprimée et entraîne la synthèse dans ces cellules compétentes de protéines spécifiques qui leur confèrent un état de différenciation moléculaire qui sera à son tour responsable d'une différenciation morphologique.

L'action inductrice initiale est suivie d'actions inductrices secondaires réalisant des mises à feu successives. Des synthèses protéiques nouvelles apparaissent dans les cellules de l'ébauche initiale et conditionnent son évolution qui est coordonnée d'une part à l'évolution de l'organisme entier et d'autre part aux ébauches organiques de voisinnage auxquelles elle va s'associer ou dont elle se séparera par mécanismes d'interactions réciproques.

On a mis également en évidence l'existence de phénomènes cellulaires membranaires en surface, responsables du déterminisme des agrégations cellulaires aboutissant à la création d'un organe. Des associations cellulaires anormales, ou des phénomènes membranaires anormaux auraient un effet profond sur la ségrégation sélective des cellules dans les tissus et conduiraient rapidement à des malformations.

On admet que seulement cinquante pour cent des fécondations seront suivies d'une morphogénèse normale.

2°) Mécanismes des anomalies congénitales

- L'anomalie peut être liée à une construction non chronologiquement ordonnée

Deux causes peuvent être invoquées ;

. Il peut s'agir de l'absence d'induction primaire, ou de l'absence de compétence d'un tissu donné. Même si ces deux mécanismes ne font défaut que temporairement, l'anomalie ne sera pas rattrapable car le couple induction-compétence n'est réalisable pour une ébauche donnée que pendant une très courte période chronologique, variable pour chaque organe, et non modifiable car génétiquement déterminée. Ce processus aboutira à l'absence totale d'un organe, d'un tissu, etc...

. Il peut s'agir d'un deuxième mécanisme dans lequel l'induction a lieu mais sur un tissu normalement non compétent pour la recevoir, ce qui peut soit ne rien produire, et aboutir à une agénésie ou un déficit enzymatique etc... soit produire une différenciation tissulaire ou organique qui peut être normale en tant que différenciation mais pathologique dans sa topographie.

- L'anomalie peut être liée à une construction non adaptée à la sélection naturelle

Si le trouble se produit dans les quinze premiers jours après la fécondation, il peut aboutir à :

. Soit l'arrêt de l'embryogénèse et la mort de l'oeuf avec fausse couche précoce passant souvent inaperçue avec la menstruation.

. Soit la réparation des tissus lésés et la poursuite du développement embryonnaire normal et sans séquelle.

C'est la loi du "tout ou rien".

Si le trouble est postérieur à la deuxième semaine il sera responsable d'anomalies plus ou moins graves. Dans la plupart des cas ces anomalies sont incompatibles avec la survie de l'oeuf et il se produira un avortement dans les trois premiers mois. Dans deux à trois pour cent des cas l'oeuf survit, le développement se poursuit et aboutit à la naissance d'un enfant porteur d'anomalies congénitales. De nombreuses anomalies comme celles des organes profonds, échappent au diagnostic précoce ou restent méconnues, si bien que ce taux de deux à trois pour cent semble bien inférieur au pourcentage réel de survenue des malformations. (72)

3°) Etiologies des malformations congénitales

- Les anomalies constitutionnelles.
  Le trouble primitif intéresse le matériel génétique du futur individu réalisant soit une aberration chromosomique détectable au carotype, soit

une mutation génique invisible avec les moyens actuels de recherche.

- Les anomalies écologiques
  Des agressions extérieures peuvent survenir qui empêcheront les gènes d'accomplir telle ou telle oeuvre en entraînant des altérations nucléaires détournant l'induction embryologique de ses processus normaux et qui seront responsables d'anomalies copiant celles secondaires aux anomalies constitutionnelles ; ces anomalies sont encore appelées phénocopies.

Du point de vue pratique, l'existence de ces phénomènes conduit à penser que les facteurs écologiques sont responsables de mutations géniques ou d'aberrations chromosomiques identiques à celles des étiologies constitutionnelles ; mais les facteurs écologiques peuvent aussi agir à deux autres niveaux : d'une part en bloquant la substance inductrice qui a été normalement synthétisée et d'autre part en rendant le récepteur insensible à l'action de l'inducteur normal.

4°) Les facteurs de vulnérabilité de l'embryon

- Le facteur chronologique

Les deux premières semaines obéissent, nous l'avons vu, à la "loi du tout ou rien" : en cas d'atteinte, mort de l'oeuf ou réparation intégrale par le pouvoir de régulation que possèdent des cellules et des tissus encore indifférenciés.

La période critique se situe entre la troisième et la douzième semaine. L'atteinte de l'embryon aboutira soit à un avortement précoce, soit à des anomalies stables et définitives. Trois règles principales interviennent au cours de cette période :

. c'est au moment de l'apparition d'une ébauche que celle-ci est la plus sensible.

. comme l'apparition des ébauches se fait selon un calendrier très précis, un trouble génétique ou une aberration chromosomique, qu'ils soient constitutionnels ou écologiques, produiront des malformations différentes suivant le moment de sa réalisation.

. étant donné la simultanéité de développement de plusieurs ébauches, un trouble localisé dans le temps peut être à l'origine de plusieurs malformations.

- Les facteurs constitutionnels

. La sensibilité peut dépendre du génome parental. L'âge des parents intervient beaucoup.

. La sensibilité dépend aussi du génome de l'embryon.

. La sensibilité dépend enfin des ébauches organiques : l'entoderme (appareil respiratoire, digestif) et le mésoderme et ses dérivés (squelettiques,

VI - MECANISMES DE L'ACTION TERATOGENE DES VIRUS EN GENERAL

(D'après les références 4, 5, 23, 30, 44, 67, 73, 74, 80, 98, 99, 101, 170, 171, 175, 190, et 207)

1°) Les différentes réactions foetales à l'infection virale

Les réactions que l'on peut observer dépendant pour beaucoup du "terrain" sur lequel elles s'éexercent. En effet, la plupart des interactions entre virus et foetus sont influencées par des facteurs maternels (état immunitaire, hormonal, génétique, environnement nutritif, etc...) et des facteurs foetaux (génétiques surtout).

Ces réactions sont de plusieurs types.

Dans la plupart des cas et fort heureusement, aucune anomalie de la croissance et du développement foetal n'est détectée après une infection virale maternelle.

Parfois le foetus peut mourir : avortement lié à l'hyperthermie par exemple, ou infection placentaire grave accompagnée souvent d'une infection foetale responsable de la mort de l'embryon.

Enfin, le foetus peut être infecté, et survivre. A La naissance l'enfant peut paraître normal, les virus persistant dans certaines cellules ou tissus. Il peut également présenter une maladie virale évolutive. Il peut enfin être porteur de malformations congénitales. C'est ce point que nous allons développer.

L'infection virale maternelle doit avoir lieu dans les trois premiers mois de grossesse pendant la période d'embryogénèse. Il faut là encore tenir compte du "terrain". Certaines études (67, 98, etc...) font envisager, en dehors du rôle direct du virus sur l'embryon, un rôle de "catalyseur" du virus, expliquant la survenue en plus grand nombre de malformations déjà fréquentes dans une population donnée, une région donnée, sans que l'on sache exactement pourquoi.

2°) Les voies de contamination du virus

- a) La voie transplacentaire
  La plus fréquente, elle se produit lors d'une virémie maternelle dont l'importance et la durée jouent un rôle déterminant. Le sang maternel charrie dans les espaces intervilleux les virus libres ou fixés sur des éléments cellulaires (globules rouges, blancs, ou plaquettes). La traversée des villosités choriales se fait par pinocytose, par diapédèse des leucocytes ou des hématies ou par formation de foyers inflammatoires placentaires, source de dissémination secondaire par embols infectés.

- b) Les autres voies
Il peut s'agir d'une contamination ascendante par effraction du sac membraneux à partir des voies génitales basses. C'est aussi le mode d'infection par contact direct lors du passage dans la filière génitale. La contamination par voie amniotique est également possible.

3°) La réponse de l'embryon à l'infection virale

- a) Propagation du virus dans l'embryon
Durant les premières semaines de gestation, tant que la circulation sanguine et lymphatique n'existe pas dans l'embryon, la propagation du virus se fait par contiguité, de cellule à cellule. Ensuite la propagation se fait par les voies de la circulation. Les facteurs importants de cette atteinte sont la migration des cellules infectées, le sort des virus circulants sanguins, la présence de barrières fonctionnelles limitant le passage dans les tissus et les organes.

A noter que le franchissement de la barrière hémo-méningée est aisé, ce qui expliquerait la fréquence importante des lésions neurologiques.

- b) La réponse des tissus infectés
La réponse des tissus embryonnaires ou foetaux à l'infection virale est très différente de celle de l'adulte. Les cellules embryonnaires paraissent très sensibles à l'infection virale. Le facteur tératogène affecte les cellules en voie de différenciation donc celles qui ont la plus grande activité métabolique, la plus grande croissance et donc la plus grande synthèse de DNA.

Le mécanisme d'action des virus sur l'embryon est complexe.

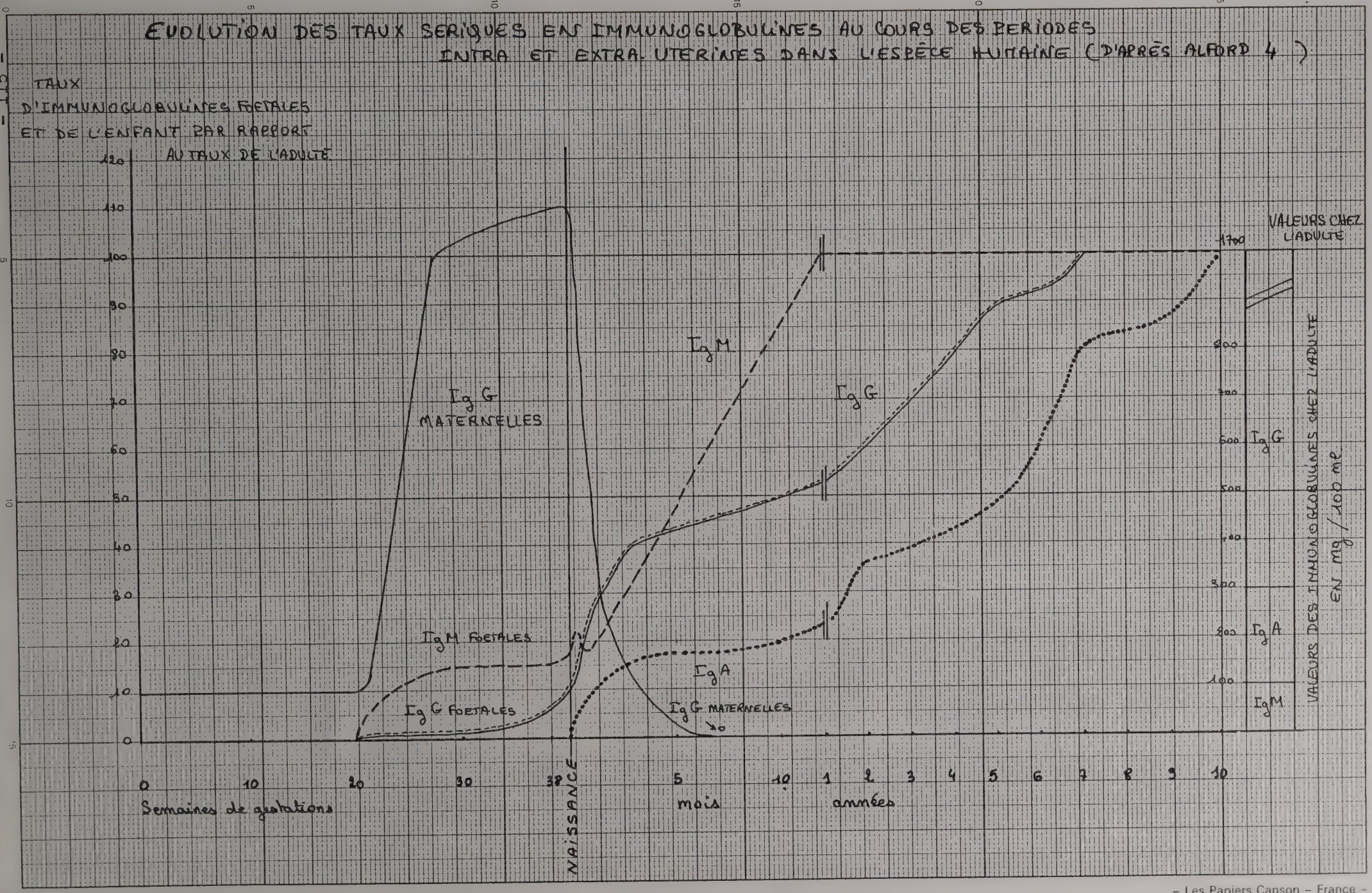
- Certains virus à pouvoir cytolytique élevé, entraînent des lésions de nécrose cellulaire étendue qui laisseront des séquelles irréversibles malgré l'aptitude des tissus embryonnaires à compenser ces dégats par l'utilisation de cellules encore indifférenciées.

- D'autres virus à pouvoir cytolytique faible entraînent une inhibition mitotique sans destruction cellulaire. Il en résulte un ralentissement du pouvoir de croissance et de maturation tissulaire responsables d'hypoplasies organiques. De même, les cellules infectées seraient moins capables ou ne pourraient plus fabriquer les inducteurs responsables de la croissance ordonnée des structures fétales.

- Les virus peuvent agir sur la croissance des tissus en la diminuant par des mécanismes d'hypoxie ou d'anoxie liés aux atteintes vasculaires placentaires.

- Il est possible que des virus soient capables d'induire des translations, des transversions au niveau des bases puriques et pyrimidiques ou de substituer certaines de ces bases. Certains virus peuvent insérer tout ou partie de leur genome à celui de la cellule hôte.

EVOLUTION DES TAUX SERIQUES EN IMMUNOGLOBULINES AU COURS DES PERIODES INTRA ET EXTRA-UTERINES DANS L'ESPÈCE HUMAINE (D'APRÈS ALFORD 4)



- Les Papiers Canson - France -

D'autres peuvent provoquer des anomalies chromosomiques ; ces dernières ont pu être observées in vitro et in vivo après plusieurs viroses.

Enfin les virus pourraient induire une altération chromosomique soit directement par incorporation du genome viral à l'ARN cellulaire, ou par inhibition de la synthèse de l'ADN, soit indirectement par des cassures chromosomiques des cellules germinales dont les effets néfastes ne se traduiraient qu'à la génération suivante par des anomalies de la reproduction. Cette hypothèse avancée par A. BOVE (30) expliquerait les faits relevés par D. JANERICH (99) plusieurs années après l'épidémie de grippe espagnole.

Pour G. MONIF (175) il ne serait pas inconcevable qu'une maladie virale puisse avant la conception de l'oeuf transformer le potentiel génétique du spermatozoïde ou de l'ovule, ou atteindre l'oeuf fécondé. La plupart de ces mutations seraient léthales et contribueraient pour vingt à vingt cinq pour cent aux avortements avec anomalie chromosomique.

- c) La réponse immunitaire

Comme chez l'adulte, il existe chez le foetus une réponse immunitaire spécifique à une infection.
D'abord, pour certaines maladies virales les anticorps maternels peuvent franchir la barrière placentaire et protèger le foetus. Il faut noter que l'immunité ou la réponse immunitaire maternelle peuvent être modifiées par la grossesse. De même l'inhibition hormonale gravidique aurait une action sur l'infection virale et la réponse immunitaire.
Le foetus peut être à même de développer une réponse immunitaire ; mais cela dépend de son degré de développement et de l'antigène en cause. On a pu déceler chez le foetus humain une production d'immunoglobulines de type G et M, en petites quantités, à partir de la vingtième semaine de gestation (4). Ceci est une notion importante car nous avons vu que la période critique du développement foetal était située dans les douze premières semaines de gestation. L'embryon à ce stade ne possède donc pas de moyen propre de défense.

- d) L'interferon

La production d'interferon, seule véritable thérapeutique de la maladie virale chez l'adulte ne semble pas avoir cette importance chez le foetus. L'interferon retrouvé chez un foetus après une maladie virale maternelle peut avoir une double origine :

. maternelle car l'interferon maternel circulant peut passer la barrière placentaire,
. foetale car les cellules foetales, in vitro, sont aptes à produire de l'interferon en petite quantié. Mais il faut noter que les cellules foetales infectées, toujours in vitro, sont aussi moins sensibles à l'action de l'interferon.

Nous avons donc vu que :

- les cellules foetales étaient très sensibles à l'action du virus.
- la réponse immunitaire spécifique, en dehors des anticorps maternels, était trop tardive pour pouvoir protéger l'embryon.

- la production d'interferon, si elle existe, est faible ; les cellules foetales n'étant de plus, guère sensibles à son action.

Tous ces faits peuvent expliquer la sensibilité du foetus à l'infection virale.

4°) Mécanismes de survenue des malformations congénitales d'origine virale

- a) Principes généraux
Trois facteurs principaux sont retrouvés :

- le moment où le virus atteint l'embryon (loi du tout ou rien des deux premières semaines de gestation, période critique ensuite jusqu'à la fin du troisième mois).

- la sensibilité propre du tissu en cours de développement

- les possibilités de réparation en fonction du potentiel cellulaire indifférencié disponible restant.

- b) Mécanismes de l'action tératogène
Trois conséquences principales de l'action virale sont invoquées :

- les nécroses cellulaires, beaucoup plus fréquentes dans les tissus en voie de différenciation qui correspond à une phase critique pour toute cellule.

- l'inhibition ou le ralentissement des mitoses pouvant également conduire à des malformations.

Il a été montré in vitro, pour la rubéole, l'existence d'un facteur soluble inhibant les mitoses, produit par les cellules infectées.

- les anomalies chromosomiques secondaires à l'action du virus sur le génome.

En conclusion, il faut garder à l'esprit que le rôle possible du virus dans la survenue de malformations congénitales, en dehors du rôle direct sur le développement cellulaire, tissulaire ou organique, peut être un rôle favorisant, survenant sur un terrain prédisposé, déjà fragilisé ou susceptible d'entraîner des anomalies, et qui expliquerait la négativité de nombreuses études de corrélation pratiquées entre virus et malformations.

Nous avons essayé de mieux préciser ce rôle favorisant du virus dans le dernier chapitre de cette étude.

musculaires, néphrotiques) sont relativement résistants ; par contre, le système nerveux, les membres, l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil génital, sont des ébauches plus sensibles.

- Les facteurs écologiques existent et on a remarqué des fréquences variables de certaines anomalies suivant les pays, les régions, les saisons...

5°) Conceptions récentes de la pathogénie des désordres congénitaux d'origine infectieuse (d'après 213)

Chez l'animal comme chez l'homme il semble qu'il faille différencier deux périodes dans la vie foetale :

- la première période, de durée variable suivant l'espèce animale considérée, correspond à celle où le foetus est incapable de développer par ses propres moyens, des défenses contre l'agent infectant, ce dernier pouvant donc interférer dans les mécanismes de division cellulaire et être responsable de malformations congénitales.

- La période suivante correspond à l'apparition des réactions de défense immunitaire chez le foetus, avec pour corollaire la possibilité de phénomènes inflammatoires locaux ou généraux en réponse à l'action d'agents infectants. Cette réponse immunitaire peut être très intense et efficace, et dans certains cas apparaître précocemment au cours de la gestation.

Ce stade d'absence de réponse immunitaire au stade d'être immunologiquement compétent peut affecter profondément les relations entre le foetus et l'agent infectant, et par là modifier l'action de l'agent pathogène sur l'organisme :

. Dans certains cas l'apparition des systèmes de défense immunitaire peut prévenir ou mettre fin à un processus infectieux.

. Dans d'autres cas elle peut par les phénomènes inflammatoires qui en résultent, être à l'origine de troubles importants, comme les anomalies non malformatives rencontrées dans la rubéole congénitale.

. Enfin elle peut par ces mêmes réactions, modifier l'image habituelle d'une maladie.

VII - FAITS EXPERIMENTAUX ET FAITS OBSERVES EN PATHOLOGIE HUMAINE POUVANT CONFERER AU VIRUS GRIPPAL UN ROLE TERATOGENE

A - FAITS EXPERIMENTAUX

De nombreuses études expérimentales concernant le rôle du virus grippal comme facteur tératogène ont été effectuées, notamment chez la souris et l'embryon de poulet.

1°) Données expérimentales concernant la transmission du virus grippal

Plusieurs auteurs dont D. HAMRE (93) dès 1956 et J.G. LACORTE (133, 134, 135)en 1967 et 68 ont montré qu'après inoculation du virus grippal par voie nasale, on retrouvait chez la souris adulte le virus dans de nombreux organes ou milieux (urines, sang, bile, rate, foie, poumon, cerveau). Cette dissémination du virus grippal était retrouvée après inoculation par voie péritonéale ou veineuse.

En 1967, J.G. LACORTE a pu montrer par l'inoculation nasale, péritonéale, veineuse ou sous cutanée de souris gestantes, que le virus grippal pouvait traverser le placenta de la souris,puisque le virus était isolé des souris nouvelles-nées dans lesquelles il pouvait persister longtemps.

En 1968, T. TAKEYAMA cité par J.G. LACORTE (133 et 135) montrait peu de temps après la présence du virus grippal dans le placenta de souris gestantes par la méthode de virus marqué.

Cependant pour R. SIEM et ses collaborateurs (212), le passage transplacentaire du virus grippal ne serait possible qu'en fin de gestation, une fois la période d'embryogénèse terminée. Ce fait pourrait trouver une confirmation dans certains travaux de J.G. LACORTE (134 et 135) et de I.R. BARILIAK (20) en 1972 qui retrouvent le virus chez l'embryon dans tous les cas mais sans noter de répercussion sur l'organisme foetal.

Mais J.G. LACORTE, dans un troisième travail (133) retrouve dans dix huit pour cent des souris gestantes infectées des anomalies congénitales ou des avortements. Il pourrait donc y avoir comme chez l'homme une susceptibilité particulière de certaines races de souris à différentes infections virales. On a d'ailleurs retrouvé le virus grippal dans les tissus d'un embryon avorté en tout début de grossesse.

2°) Réponses expérimentales du foetus à l'infection grippale

- a) Les cellules embryonnaires animales peuvent être le siège d'une réponse immunitaire plus ou moins tardive et peuvent également fabriquer de l'interferon en petite quantité (170).

- b) T.F. BYSHOVETS (38) en 1975 a étudié la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules médullaires de souris gestantes inoculées avec du virus grippal et dans les cellules de leurs embryons.

Ces aberrations chromosomiques ont été retrouvées dans 5.5 pour cent des cellules médullaires des souris gestantes et dans 9 pour cent des cellules embryonnaires alors que les groupes contrôles non infectés montraient 0.4 pour cent d'anomalies des cellules médullaires et 0.8 pour cent d'anomalies dans les cellules embryonnaires.

Ces faits confirment soit l'action directe du virus grippal sur le génome, soit l'augmentation de la fragilité chromosomique par la présence du virus grippal.

Cet effet sur le génome serait d'autant plus marqué que l'inoculation du virus grippal serait plus précoce par rapport à la gestation.

- c) D'autres auteurs (173 en 1975, 116 en 1971) ont montré que l'inoculation de virus grippal chez la souris gestante entrainait chez les embryons un pourcentage significatif de décès, d'avortements et surtout de retards de croissance et d'anomalies congénitales. K. JOHNSON (116 et 117) et ses collaborateurs suggèrent le rôle du virus grippal dans le retard d'apparition de certaines structures au niveau du tube neural, retard qui serait responsable de la non induction de la différenciation de cellules du tube neural, entraînant ainsi l'apparition de malformations.

3°) Quelles sont les malformations congénitales expérimentales qui seraient liées au virus grippal ?

Nous ne citerons que quelques uns des nombreux travaux expérimentaux effectués.

- A. MOLNOROVA et coll. (173) en 1975 montrent chez des souris infectées au huitième jour de grossesse, un pourcentage très significatif de retard de croissance, de morts foetales et de fentes palatines chez les embryons. Cette anomalie serait connue comme fréquente chez la race de souris employée. Le virus grippal en aurait donc favorisé la survenue.

- J. ADAMS et coll. (2) dès 1956 rapportent la survenue de malformations du système nerveux central chez des embryons de souris dont les mères avaient été inoculées par voie nasale avec du virus grippal. Le groupe témoin non inoculé n'avait vu la naissance d'aucune souris malformée.

- A.P. WILLIAMSON et coll. (237) en 1956 également rapportent chez l'embryon de poulet des anomalies du système nerveux central et des organes des sens, retrouvés spécifiquement et avec une grande fréquence ; ils remarquent que le stade du développement de l'embryon au moment de l'exposition au virus est un facteur important pour déterminer le type de l'anomalie produite par l'agent tératogène. Ils soulignent également l'importance de la quantité du virus injecté dans la survenue de petites ou de grosses malformations.

- H. SHEAR et coll. (92), V. HAMBURGER et coll. (92), K. JOHNSON et coll. (116) et G. ROBERTSON et coll. (198) retrouvent chez l'embryon de poulet les mêmes anomalies du système nerveux central (micro-céphalie, anencéphalie, spina bifida, myéloschisis, etc...) et des organes des sens.

4°) Preuves du rôle du virus grippal dans la survenue des malformations

Deux faits peuvent permettre d'incriminer le virus grippal inoculé expérimentalement chez des souris gestantes :

- l'isolement du virus dans le placenta et dans les cellules embryonnaires, que l'on retrouve dans les travaux cités précédemment.

- la neutralisation de l'effet des virus par l'injection d'un sérum hyper immun spécifique. Nous avons surtout remarqué les travaux de trois auteurs :
. H. SHEAR (209) en 1955
. J. ADAMS et coll. (2) en 1956
. A WILLIAMSON et coll. (237) en 1959.
qui montrent la prévention des effets habituels du virus grippal sur l'embryon de poulet (mort, malformations), par l'injection de serum hyper-immun antivirus grippal. Cet effet de protection est total in vitro et l'est un peu moins in ovo.

Le virus grippal peut donc par ses caractères (passage transplacentaire, virémie...) et par ses actions en pathologie expérimentale, être reconnu comme tératogène chez l'animal. Peut-on alors étendre ce concept chez l'homme ?

B - FAITS REMARQUES EN PATHOLOGIE HUMAINE

1°) La virémie grippale en pathologie humaine et les preuves du passage trans-placentaire

Nous avons vu, au cours des derniers chapitres, l'importance primordiale que pouvait avoir la virémie maternelle et le passage trans-placentaire du virus pour que l'on puisse admettre une probabilité de rôle tératogène de ce virus.

- a) La virémie grippale chez l'homme ne semblait pas admise par tous les auteurs (74, 172).
Cependant, de nombreux travaux permettent de conclure à son existence :

- K. NAFICY en 1963 (181), a le premier semble-t-il isolé chez l'homme le virus grippal dans le sang et les secrétions pharyngées d'un patient de quarante ans présentant des signes cliniques de grippe.

- N. LEHMANN et coll. (149), en 1971 rapportent à leur tour deux cas de virémie chez des patients présentant des signes de grippe. Une de ces grippes, aura une évolution mortelle et le virus sera isolé dans de nombreux prélèvements organiques pratiqués post mortem.

- E. STANLEY et coll. (219) en 1966 montrèrent sur des volontaires l'existence de la virémie grippale pendant la période asymptomatique d'incubation de la maladie. La maladie grippale qui suivit fut totalement asymptomatique dans un cas, et fut typique dans les autres cas. Ce fait est très important : la virémie existe dès l'incubation et la maladie peut rester totalement asymptomatique, ce qui prouve la difficulté de rapporter par le seul interrogatoire, une malformation congénitale à une cause précise. Ces faits sont confirmés par les travaux de M. KHAKPOUR et coll. (121)

- A.N. LAZHKINA et coll. (152) en 1968 montrent que la virémie persiste jusqu'au quatrième jour de la maladie au moins, alors que les signes de l'infection grippale sont toujours présents. Ceci a aussi son importance puisque la durée de l'exposition au risque tératogène et son intensité sont reconnus comme des facteurs principaux de la tératogénèse.

- Enfin R. BASTIN (22) écrit : "On reconnait aujourd'hui à la virémie un caractère inconstant et transitoire. En effet, lorsque le sujet a déjà antérieurement présenté une infection grippale, les Ig A de l'épithelium trachéo-bronchique ajoutent leurs effets à ceux des inhibiteurs non spécifiques mucopolysaccharidiques pour juguler la maladie au stade initial, s'opposant ainsi à son extension, donc à toute virémie. Si au contraire, la première barrière défensive est franchie, les virus peuvent passer dans le sang où, fixés sur les hématies, ils sont transportés vers d'autres organes."

Ces derniers faits méritent d'être mentionnés car cela pourrait expliquer de nombreuses conclusions faites après des épidémies grippales :

. Si les sujets n'ont jamais été en contact avec le type du virus grippal (cas d'un virus variant) le risque est beaucoup plus important et on peut observer un pic de malformations.

. Par contre s'il ne s'agit que d'un virus mutant, les anticorps préexistants contrôleront la virémie à l'exception des sujets présentant un déficit immunitaire ou des sujets présentant une sensibilité particulière au virus grippal, qui seuls pourront présenter une virémie et en cas de grossesse associée, avoir des enfants porteurs d'anomalies congénitales. Le nombre d'enfants malformés sera malgré l'épidémie, réduit.

- b) Le passage trans-placentaire du virus grippal est également démontré par plusieurs auteurs :

- D. YAWN et coll. (241) en 1971 rapportent le cas d'une jeune femme de dix neuf ans, décédée d'une grippe maligne au 3e trimestre de gestation. L'autopsie deux heures après sa mort a permis d'isoler le virus dans plusieurs organes maternels, dans le placenta, le liquide amniotique et le coeur du foetus.

- Cette transmission est confirmée par les travaux de N.A. MAKSIMOVICH et coll. (161)

- M. AMSTEY (5) parmi d'autres virus connus comme traversant le placenta, cite le virus grippal et précise qu'il a été isolé du liquide amniotique au cours d'infections grippales maternelles.

- Enfin J. RICKENBACHER et coll. (195) en 1961 ont prouvé l'existence d'altérations anatomo-pathologiques attribuées à des épisodes grippaux prénataux chez quatre embryons humains avant le troisième mois de grossesse et chez deux nouveau-nés à terme. Ces anomalies cellulaires chez les jeunes embryons prouvent que le passage trans-placentaire n'a pas lieu qu'en fin de grossesse mais également en début de grossesse, pendant la période embryonnaire donc au moment où l'on peut concevoir une action tératogène du virus grippal.

2°) <u>Les faits remarqués en pathologie humaine, rattachés ou non à la grippe</u>

- Le point de départ de notre étude nous a été inspiré du travail de Y. MICHIELS (21 et 168) en 1959, qui avait remarqué la nette recrudescence des malformations neuf mois après l'épidémie de grippe asiatique de 1957 et qui avait montré statistiquement l'existence d'une corrélation probable entre les taux de grippe à une période donnée et les taux des grossesses lésées entre leur trentième et leur quatre vingt dixième jour, pendant la même période.

- J. HAKOSALO et coll. (90) en 1971 en Finlande, remarquent une élevation nette des malformations du système nerveux central après l'épidémie de grippe asiatique de 1957, sans augmentation significative des autres malformations. Ils posent cependant la question du rôle tératogène des nombreux médicaments vendus pour lutter contre cette pandémie grippale.

- D'autres études confirment l'augmentation des malformations après la grippe asiatique de 1957 :
. R. DOLL et coll. (67) en Grande Bretagne,
. V. PICCIONI et coll. (189) en Italie,
. V. COFFEY et coll. (51) en Irlande,
montrent l'importance du phénomène grippe et ce, dans une étude prospective portant sur six cent trente trois femmes enceintes ayant eu un syndrome grippal pendant leur grossesse. L'incidence des malformations congénitales fut 2.4 fois celle du lot témoin, ce qui est significatif. Les auteurs précisent que le risque de malformation est le plus grand si l'infection a lieu au cours du premier trimestre de grossesse.
Dans une deuxième étude (52) les auteurs ont revu trois ans plus tard les enfants dont les mères avaient eu la grippe et ceux du groupe contrôle. La différence des malformations retrouvées entre les deux groupes, respectivement (15.2 pour cent et 10.1 pour cent), confirmait la persistance de la prépondérence du groupe des enfants dont la mère avait été grippée.

- L. HJELT (110) en 1963 en Finlande, rapporte que sur 6097 femmes accouchées à la maternité de l'université d'Helsinki, 1511 firent un syndrome grippal durant leur grossesse ou peu de temps avant la conception. Il y eut 6 294 naissances et l'auteur montre que parmi les enfants ayant pu souffrir de l'épidémie, le taux de malformation fut supérieur de soixante pour cent au taux du lot témoin.

Mais la pandémie de 1957-58 n'est pas le seul évènement qui peut faire suspecter le rôle du virus grippal :

- déjà la pandémie de 1918 avait soulevé le problème du rôle tératogène possible du virus grippal. Certains auteurs comme D. JANERICH (115), et B. MAC MAHON et coll. (159) en 1971 ont même rapporté à la "grippe espagnole" certains pics de fréquence de malformations du système nerveux central, observés plusieurs années après 1918. Ils invoquent le rôle du virus grippal sur les glandes reproductrices au stade prépubertaire, et qui serait responsable d'anomalies géniques décelées tardivement lors des grossesses pendant la période d'activité génitale.

Certains travaux sont constitués par les recherches épidémiologiques menées après la naissance d'un enfant malformé, afin d'essayer d'en déterminer l'origine, et ce, peut être dans le cadre du conseil génétique. C'est le cas par exemple, pour :

- l'enquête menée par G. NAUD et coll. (183) en 1964, à la suite de la naissance de deux enfants porteurs d'ectromélies et d'autres anomalies (anomalie numérique costale et vertébrale par excès pour le deuxième enfant). Chez la mère de cet enfant, un épisode grippal a été retrouvé au deuxième mois de grossesse (seul médicament absorbé : quelques gouttes de Néo-synéphrine).

- le cas de phocomélie rapporté par F. LAFUSCO et coll. (136) pour lequel l'origine de la malformation semble être une virose grippale dont la mère fut atteinte au quarante cinquième jour de gestation.

- le cas de malformations graves de l'appareil locomoteur chez un enfant dont la mère avait présenté un syndrome grippal au premier mois de la grossesse, cité par B. ROSCIOLI et coll. (200).

D'autres études sont des travaux rétrospectifs essayant de rattacher à une malformation donnée un ou plusieurs facteurs épidémiologiques.

- M. SOLOWY et coll (216) en 1971 rattachent ainsi à une épidémie de grippe en 1968 et 1969, l'augmentation de fréquence des anencéphalies en Virginie (U.S.A.).

- I. LECK et coll. (143), dans l'étude des certificats de naissance de 17 états des U.S.A. de 1962 à 1965, retrouvent de façon beaucoup plus importante des fentes labio-palatines chez les enfants exposés en début de grossesse aux épidémies de grippe. Ces mêmes auteurs confirmeront en 1971 leurs premiers résultats (145).

- K.M. LAURENCE et coll. (138) en Grande Bretagne, en 1968, (Sud du Pays de Galle) montrent que les seuls facteurs étiologiques pouvant être retenus devant l'apparition de malformations majeures du système nerveux central, sont les épidémies grippales, des déficits en acide folique et un facteur génétique local particulier.

En fait, nous savons que, s'il n'existe pas de susceptibilité particulière d'un tissu à l'action d'un agent tératogène quel qu'il soit, l'anomalie rencontrée ne sera fonction que du ou des organes en voie de différenciation au moment de l'atteinte de l'organisme foetal par cet agent tératogène. Notamment, le rôle du virus grippal dans les anomalies du système nerveux central n'est pas admis par tous.

D'autres travaux enfin ont analysé les enfants nés après des épidémies grippales :

- V. COFFEY et coll. (51) en Grande Bretagne montrent au cours d'une étude prospective que la fréquence des malformations augmente chez les enfants qui auraient pû être touchés par la grippe pendant le premier trimestre de grossesse. Les malformations augmentées en fréquence ne sont que des atteintes du système nerveux central et surtout des anencéphalies, malformations fréquentes dans la région étudiée, mais dont la survenue aurait pu être exacerbée par le virus grippal.

- A. IVAN et coll. (113) en Roumanie, dans une étude prospective également portant sur 213 femmes ayant des anticorps anti-grippaux, ont montré (par rapport à un lot témoin et pendant la période 1957-1969), que la grippe comptait parmi les facteurs responsables d'avortements spontanés, de mortinatalité, de malformations congénitales et d'accouchements prématurés.

- En Roumanie également D. ALESSANDRESCU et coll. (3) ont pratiqué des recherches sérologiques chez des femmes ayant accouché prématurément, ou ayant avorté, ou ayant donné naissance à des enfants mort-nés, malformés... Il a résulté de ces travaux que spécialement les virus grippaux et à un degré moindre d'autres maladies virales, pouvaient être impliqués dans l'étiologie des différents types d'évolution pathologique de la grossesse, cités ci-dessus.
Cependant, nous avons essayé de démontrer qu'on ne pouvait pas se baser avec certitude sur la sérologie grippale pour affirmer à postériori la maladie ; la sérologie n'est souvent que le reflet d'une infection ancienne, une "cicatrice immunologique", ceci étant valable pour toutes les maladies immunisantes.

- En Pologne, S. KURASZ et coll. (131) en 1975 ont recherché à partir d'un matériel d'autopsie s'il existait une corrélation entre la survenue et le type d'anomalies du développement et les épidémies grippales. Ils ont montré, chez les enfants issus de grossesses dont le premier trimestre était concommittant des épidémies grippales, une augmentation des malformations touchant le système nerveux central et le coeur.

- J. WESOLOWSKI (235) en 1965 en analysant deux cent trente cas de malformations congénitales, montre que le risque tératogène passe de 10 à 24 pour cent quand il y a une épidémie grippale, et ce par rapport aux autres périodes de l'année. Mais il ne conclut pas sur le rôle du virus grippal seul qui ne serait qu'un des facteurs tératogènes pouvant expliquer l'accroissement des malformations.

J. HOLLO et coll. (111) en Allemagne, dans l'étude d'une série de deux cent dix enfants malformés retiennent comme facteurs étiologiques principaux : l'âge parental, les médicaments ingérés en début de grossesse, la contamination par le virus de la grippe en début de grossesse et des facteurs pathologiques.

Ces différents travaux affirmant l'intervention du virus grippal comme facteur tératogène trouvent une confirmation dans un article japonais de T. SAKUMOTO et coll. (201) en 1966 et un travail français de A. BOVE (31) en 1977. Ces auteurs montrent l'intérêt de la vaccination anti-grippale en prévention (chez les mères vaccinées les auteurs japonnais n'ont noté ni accouchement prématuré, ni enfant malformé, etc...). Ce travail peut correspondre à ceux effectués chez l'animal et qui montrent la prévention des malformations dues au virus grippal par l'injection d'un sérum hyper-immun avant la maladie virale.

Mais tous les auteurs ne reconnaissent pas au virus grippal ce potentiel tératogène. Certains sont septiques, ne reconnaissant qu'un rôle négligeable au virus grippal (8, 27,28, 36, 70, 74, 78, 119, 155, 170, 174, 194, 199 et 207) se contentant le plus souvent de rapporter les certitudes des uns et les négations des autres, au cours de travaux trop étroits dans le temps ou sur une trop petite population. Souvent ces auteurs ont noté certains faits permettant de soulever l'hypothèse de l'incrimination du facteur grippal, mais ces faits évoluaient avec d'autres facteurs qui pouvaient aussi bien jouer un rôle dans les mécanismes tératogènes.

Enfin, certains auteurs nient toute action tératogène du virus grippal (36, 41, 44, 65, 66, 71, 76, 80, 108, 124, 142, 145, 217, 222, 232, 233, 239, 240) et préfèrent plutôt que d'incriminer la grippe, penser que les malformations rencontrées sont liées à l'hyperthermie et au syndrome toxique des maladies infectieuses en général, ou aux médicaments employés pour lutter contre certaines maladies en début de grossesse. Par contre, certains de ces auteurs pensent que la grippe peut être incriminée dans la survenue d'hypotrophies foetales et placentaires, de mortinatalité, d'avortements, d'infections néo-natales (3, 47, 55, 79 et 218), ce qui d'ailleurs n'est pas non plus admis par tous (236).

A noter que nous n'avons pas cité parmi les auteurs affirmant le rôle tératogène du virus grippal ceux qui rapportaient des cas d'enfants malformés issus de mère ayant contracté la grippe après la fin du troisième mois de grossesse.

VIII - APPLICATIONS DE CES DONNEES

RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE SYNDROME GRIPPAL ET MALFORMATIONS

PLAN

I - Evolution générale de la grippe et des malformations (ramenées à leur période de fécondation) de 1951 à 1973

A - Evolution des décès par grippe

B - Evolution des naissances d'enfants malformés

- évolution des naissances après grippe
- évolution des naissances d'enfants malformés

C - Courbes comparées en nombre réel

II - Recherche d'un rapport entre grippe et malformations par la méthode d'analyse des séries chronologiques

A - Exposé de la méthode

B - Comparaison grippe et malformations

III - Recherche d'une corrélation entre grippe et malformations pour les périodes avec ou sans épidémie

A - Evolution mensuelle des décès par grippe pour les périodes avec ou sans épidémie

B - Evolution mensuelle des naissances d'enfants malformés pour les périodes avec ou sans épidémie.

C - Etude de l'action possible du virus grippal sur les différents appareils embryonnaires pour les périodes avec ou sans épidémie

D - Rôle des virus grippaux responsables des pandémies dans la genese des malformations congénitales

E - Recherche de l'action du virus grippal sur une population à risque.

ANNÉE \ MOIS	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	TOTAL ANNUEL DES DECES PAR GRIPPE
1951	1	13	16	9	0	0	0	0	0	0	2	2	43
1952	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	3	2	13
1953	30	97	18	2	2	0	0	0	0	0	1	1	151
1954	6	3	4	0	1	1	0	0	0	0	2	1	18
1955	3	3	6	1	0	0	0	0	0	0	1	2	16
1956	7	10	6	5	1	1	0	0	1	0	0	0	31
1957	7	9	6	0	1	0	0	1	2	11	48	46	131
1958	9	6	5	0	1	0	1	0	2	2	2	9	37
1959	2	6	2	16	10	1	0	1	0	3	4	4	49
1960	25	61	17	4	2	0	0	0	0	1	3	4	117
1961	11	9	0	3	0	0	0	0	0	0	3	5	31
1962	7	8	44	38	2	1	0	0	0	1	3	2	106
1963	3	12	43	24	3	3	0	1	0	3	1	3	96
1964	6	03	2	6	0	1	1	0	1	0	3	4	27
1965	6	6	54	20	5	3	0	0	0	1	2	2	99
1966	7	8	6	5	1	0	0	1	0	0	1	6	35
1967	16	20	16	5	0	0	0	0	0	1	1	5	64
1968	6	27	19	9	0	1	0	0	1	0	1	3	67
1969	10	1	6	7	2	1	0	0	1	1	1	81	111
1970	37	4	6	7	1	1	1	0	2	2	0	1	62
1971	5	9	11	3	1	1	0	0	0	1	2	3	36
1972	12	9	1	0	1	0	0	0	0	1	1	9	34
1973	53	16	4	0	0	0	0	0	0	0	1	3	77
1974	2	4	3	1	1	1	0	0	1	1	5	28	47
TOTAL MENSUEL POUR L'ENSEMBLE DES ANNÉES	273	347	298	165	35	16	3	4	11	29	91	226	1498

REPARTITION MENSUELLE DES DECES PAR GRIPPE de 1951 à 1974

I - Evolution Générale de la Grippe et des Malformations (ramenées à la période de fécondation) de 1951 à 1973

A - EVOLUTION DES DECES PAR GRIPPE DE 1951 A 1974

L'évolution de la grippe de 1951 à 1974 a été suivie sur les données des certificats de décès. (Voir tableau ci-contre)

Nous avons pu ainsi déterminer comme étant des époques d'épidémie : les hivers 1952-53, 1957-58, 1959-60, 1961-62, 1962-63, 1964-65, 1969-70 et 1972-73. Nous retrouvons donc les deux grandes pandémies récentes : la grippe asiatique de 1957 et la grippe de Hong Kong de 1969.

REPARTITION MENSUELLE DES NAISSANCES D'ENFANTS

PORTEURS DE MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES

Mois / Années	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	TOTAL ANNUEL DES MALFORM. MAJEURES OU MULTIPLES
1951	1	0	0	1	1	1	0	1	1	2	2	2	12
1952	2	2	0	0	0	3	2	0	2	1	3	1	16
1953	1	0	1	3	1	3	1	3	2	2	1	3	21
1954	1	1	1	1	0	4	1	0	2	1	6	2	20
1955	1	1	2	7	5	1	5	3	0	6	3	2	36
1956	1	1	1	2	1	2	0	0	2	3	2	0	15
1957	3	1	2	0	4	3	3	0	4	1	0	3	24
1958	3	2	2	1	2	3	3	0	2	3	4	4	29
1959	1	2	1	5	2	2	1	5	3	0	3	2	27
1960	3	1	4	2	3	1	3	3	3	1	2	2	28
1961	3	1	4	2	3	1	2	4	2	5	1	2	30
1962	4	5	3	2	3	3	2	3	4	0	1	1	31
1963	0	1	0	2	3	3	0	6	1	0	0	1	17
1964	1	3	2	5	6	3	4	3	1	1	1	2	32
1965	3	2	4	6	2	4	0	2	3	2	2	1	31
1966	1	3	0	1	0	2	4	2	1	2	5	5	26
1967	3	1	3	1	1	2	3	1	3	1	2	4	25
1968	5	2	2	1	2	2	5	5	3	4	1	5	37
1969	7	3	4	4	9	10	9	8	5	4	1	6	70
1970	6	6	9	13	8	7	2	10	4	4	9	7	85
1971	4	4	8	7	11	7	10	15	16	13	10	15	120
1972	10	9	17	17	11	3	15	10	11	11	5	2	121
1973	4	2	11	5	11	13	11	9	15	10	1	12	104
TOTAL MENSUEL DES MALFORM. POUR TOUTES LES ANNEES	68	53	81	88	89	83	86	93	90	77	65	84	957

B - EVOLUTION DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMES DE 1951 à 1973

Nous n'avons tenu compte dans cette deuxième partie de notre travail que des malformations majeures ou mineures multiples, ou majeures mineures associées. Nous avons éliminé les malformations mineures isolées et les malformations pour lesquelles un facteur tératogène autre que grippal pouvait être incriminé. Ces malformations ont été ramenées à la date théorique de fécondation.
(Tableau ci-contre)

Dans un deuxième tableau, nous avons rapporté l'évolution du taux mensuel de naissances à la maternité du Centre Hospitalier Régional.
(Tableau page suivante)

Nous avons été frappés par la nette régression des naissances 6 à 9 mois après les épidémies de grippe.

Ceci pouvait suggerer l'intervention de la maladie grippale comme un facteur entrainant :

- soit un avortement précoce, pouvant même passer inaperçu, et cela en vertu de cette loi du "tout ou rien" en matière d'embryogénèse précoce,

- soit une mort de l'oeuf avec une fausse couche plus tardive.

Cette constatation va dans le même sens que les conclusions d'un certain nombre d'auteurs concernant les rapports entre grippe et avortements et déjà cités antérieurement (p 127)

Mais il reste à essayer de préciser par quel mécanisme la grippe pourrait entraîner ces fausse couches (hyperthermie, pathologie iatrogène, action propre du virus ?)

REPARTITION DES TAUX MENSUELS D'ACCOUCHEMENTS

TAUX MENS. ANNEE ACC. DE NAISSANCE	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1950	8.16	8.66	9.17	8.75	8.92	9.17	9.08	7.49	7.49	8.92	5.89	8.33
1951	7.40	7.24	8.64	8.96	10.28	8.10	9.11	7.87	8.57	8.49	7.17	8.18
1952	8.56	8.23	9.52	8.23	7.83	7.99	9.44	7.43	7.34	8.31	8.39	8.72
1953	8.96	7.36	8.96	7.87	8.30	8.67	9.91	8.67	8.81	6.99	5.83	9.69
1954	8.50	7.70	8.10	7.97	8.76	8.70	8.83	9.16	8.76	7.04	8.10	8.37
1955	9.43	8.25	8.37	7.72	8.84	9.19	9.37	8.31	7.66	8.37	6.84	7.66
1956	9.20	9.38	9.03	9.20	8.67	8.08	9.32	7.55	8.08	7.37	7.20	6.90
1957	8.39	8.16	8.74	8.74	8.74	8.04	8.22	8.22	8.28	9.62	7.63	7.23
1958	7.95	7.51	8.22	8.33	8.06	7.73	8.28	7.89	10.49	8.33	9.27	7.95
1959	8.09	7.98	7.88	8.35	8.09	8.40	8.72	8.30	10.04	7.14	8.51	8.51
1960	8.79	7.72	9.30	8.44	8.28	7.92	8.74	8.54	8.49	7.87	8.18	7.72
1961	8.66	8.39	8.33	8.33	8.66	7.35	9.42	8.33	7.57	8.39	7.79	8.77
1962	9.01	7.87	8.89	9.25	8.53	9.91	7.45	7.87	9.01	7.39	7.39	7.45
1963	7.71	7.77	8.84	7.88	7.60	8.33	9.23	8.38	9.68	9.40	8.22	6.98
1964	9.02	8.79	9.08	8.27	8.91	7.68	9.02	8.69	7.57	7.68	7.22	8.15
1965	8.92	8.25	9.03	9.09	8.58	7.80	8.08	7.58	7.53	9.25	7.36	8.53
1966	8.69	8.30	10.02	8.57	8.02	9.47	7.46	8.57	8.96	6.57	8.35	7.35
1967	5.71	6.78	8.30	8.88	8.10	9.13	10.20	7.91	8.98	9.37	7.27	9.37
1968	7.05	8.79	7.72	7.56	9.70	8.67	7.52	8.16	8.87	7.76	9.66	8.55
1969	8.22	7.54	7.65	8.32	9.53	9.21	8.15	9.04	7.54	8.64	8	8.15
1970	8.16	7.04	8.79	8.92	7.86	8.33	9.87	8.69	6.75	8.33	8.19	9.08
1971	9.64	7.82	9.05	9.05	8.27	9.38	9.25	7.37	7.30	7.53	7.43	7.92
1972	9.11	7.59	8.28	9.07	10.10	8.56	8.11	8.35	8.32	7.04	7.18	8.28
1973	8.57	7.43	8.50	9.56	9.52	9.34	8.46	8.02	8.06	7.76	7.32	7.47
1974	7.90	6.96	9.61	8.79	9.45	8.52	9.30	8.21	8.48	7.58	7.55	7.66
MOYENNE MENSUELLE DE TAUX D'ACCOUCH.	8.39	7.90	8.72	8.56	8.70	8.55	8.82	8.18	8.35	8.05	7.68	8.12

CALCUL DU COEFFICIENT DE CORRELATION ENTRE LE TAUX DE NAISSANCE ET LE TAUX DE DECES PAR GRIPPE 9 MOIS APRES LES EPIDEMIES GRIPPALES :

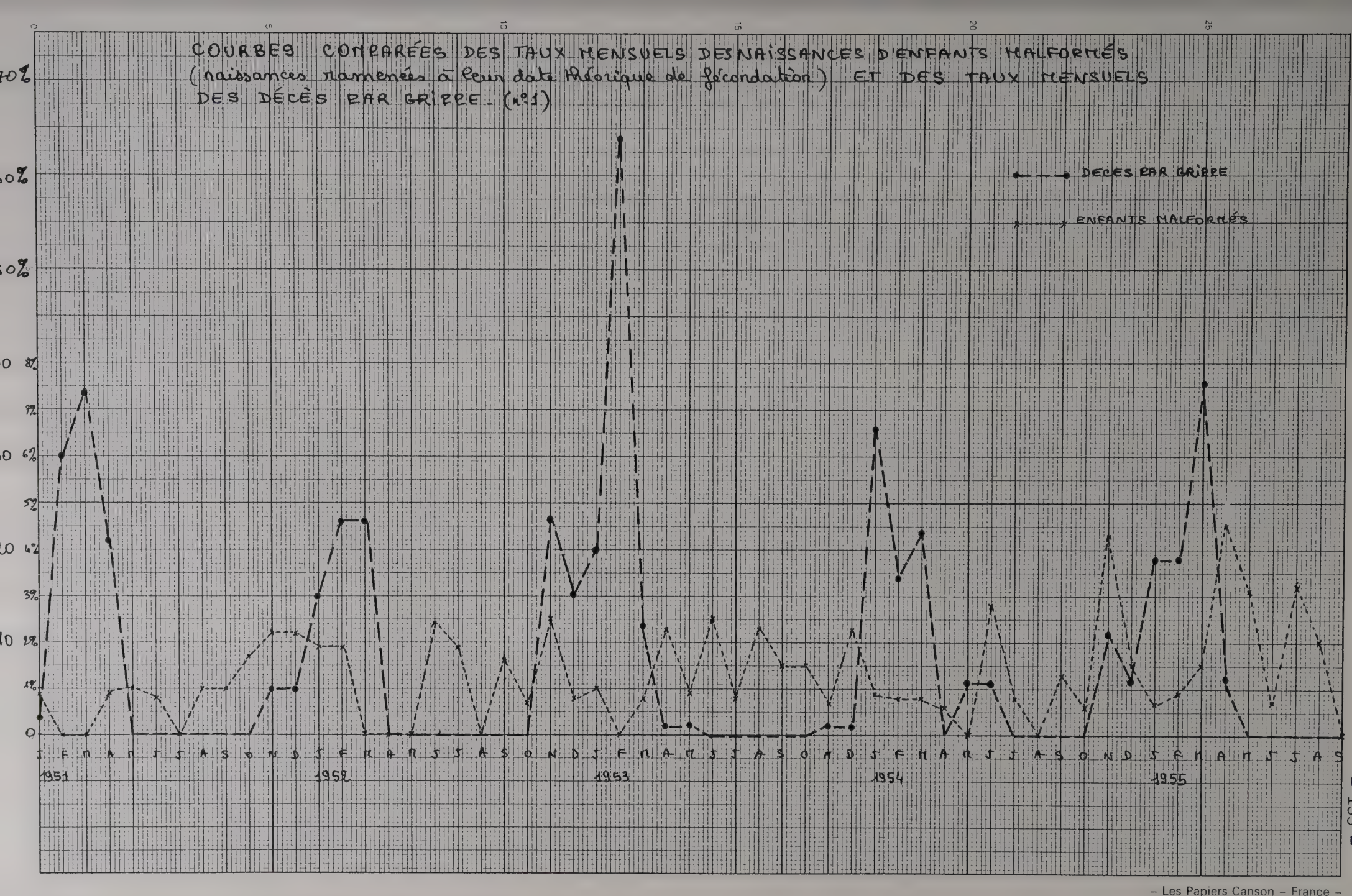
$r = -0,2604$ } $p < 0,001$
$t = 4,46$ }

C - COURBES COMPAREES DES DECES PAR GRIPPE ET DES MALFORMATIONS RAMENEES A LEUR DATE DE FECONDATION, DE 1951 à 1973

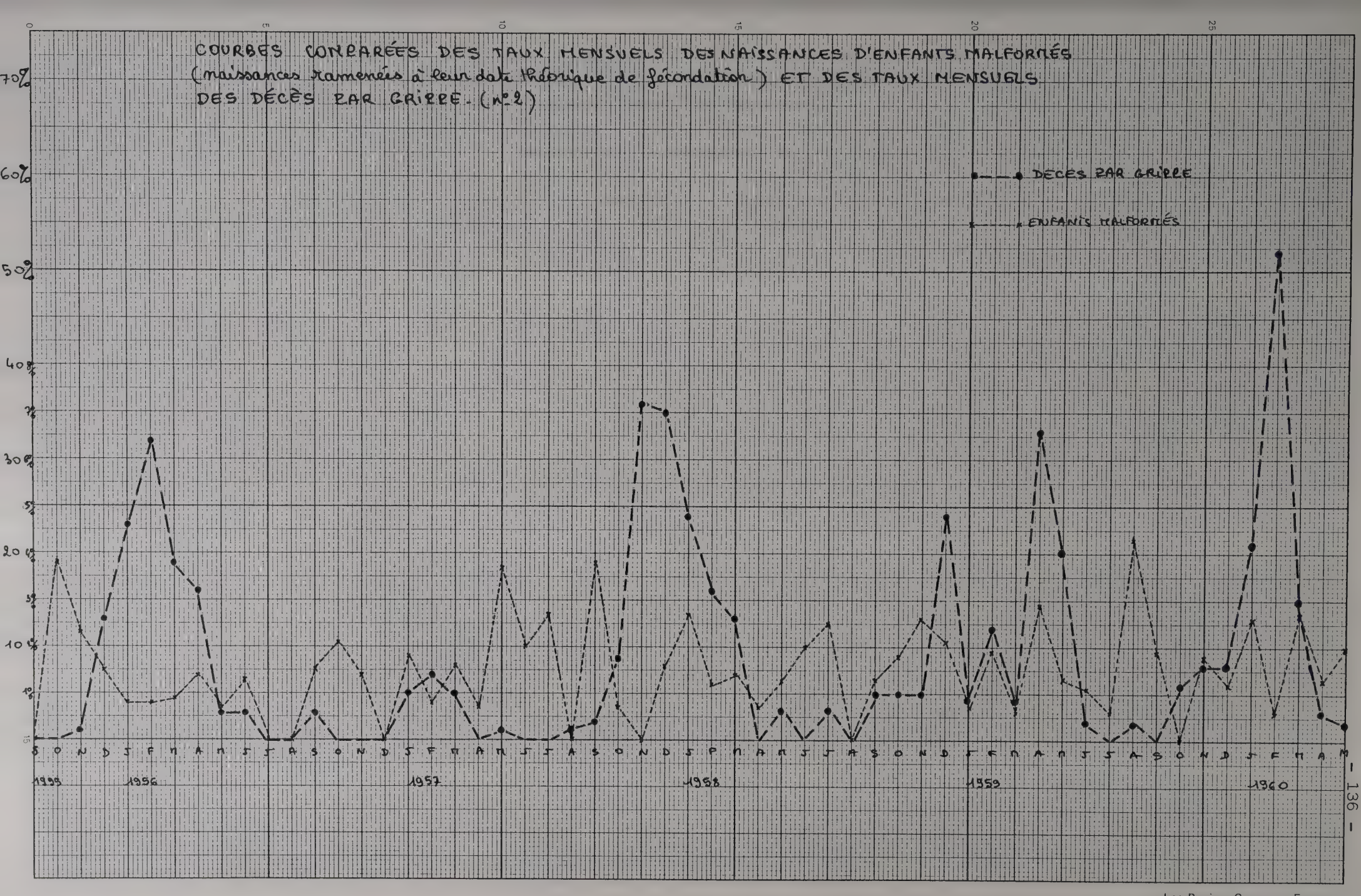
Ces courbes apportent la notion de non augmentation des naissances d'enfants malformés quand la fécondation des grossesses correspondantes a eu lieu au cours d'une épidémie grippale. On ne retrouve pas non plus d'augmentation nette des malformations pour les grossesses ayant 1, 2 ou 3 mois au moment de l'épidémie, c'est-à-dire pendant la période d'embryogénèse et avant que le foetus puisse se défendre contre une agression extérieure.

Ces courbes ne permettant pas de conclure, nous avons cherché par une autre méthode de calcul statistique, à approfondir ces premières conclusions.

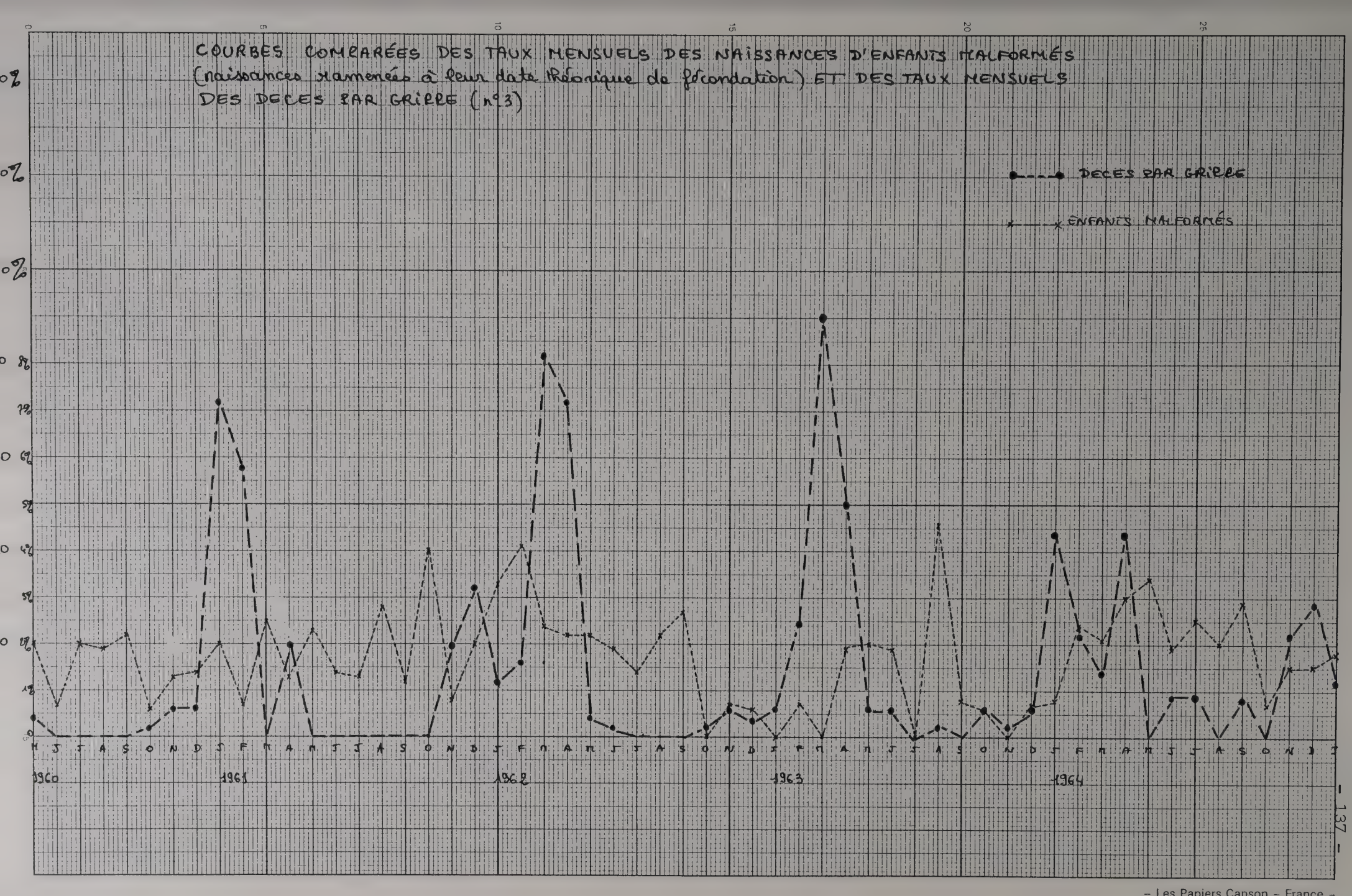
(Courbes 1 à 5 pages suivantes)



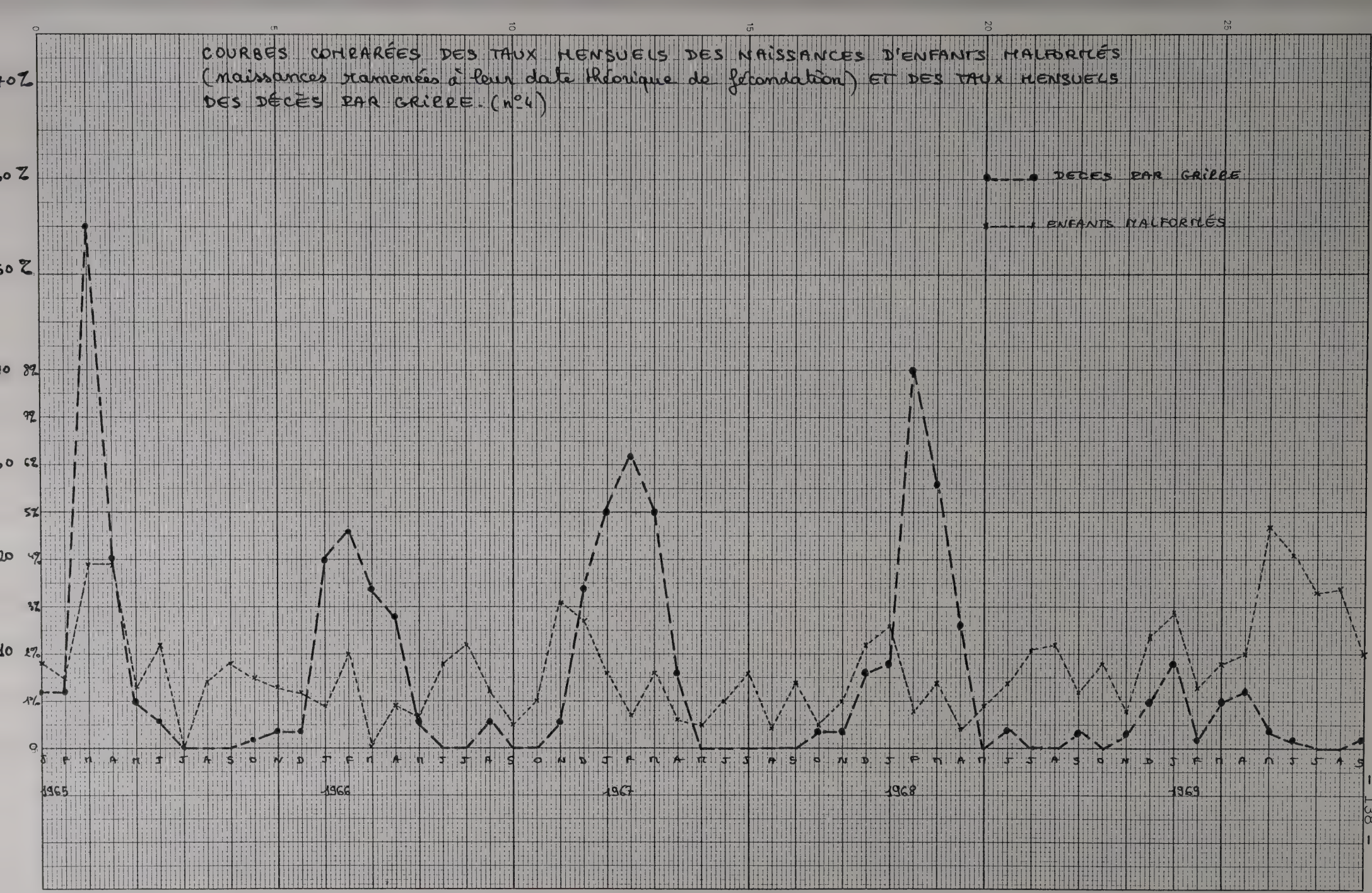
– Les Papiers Canson – France –



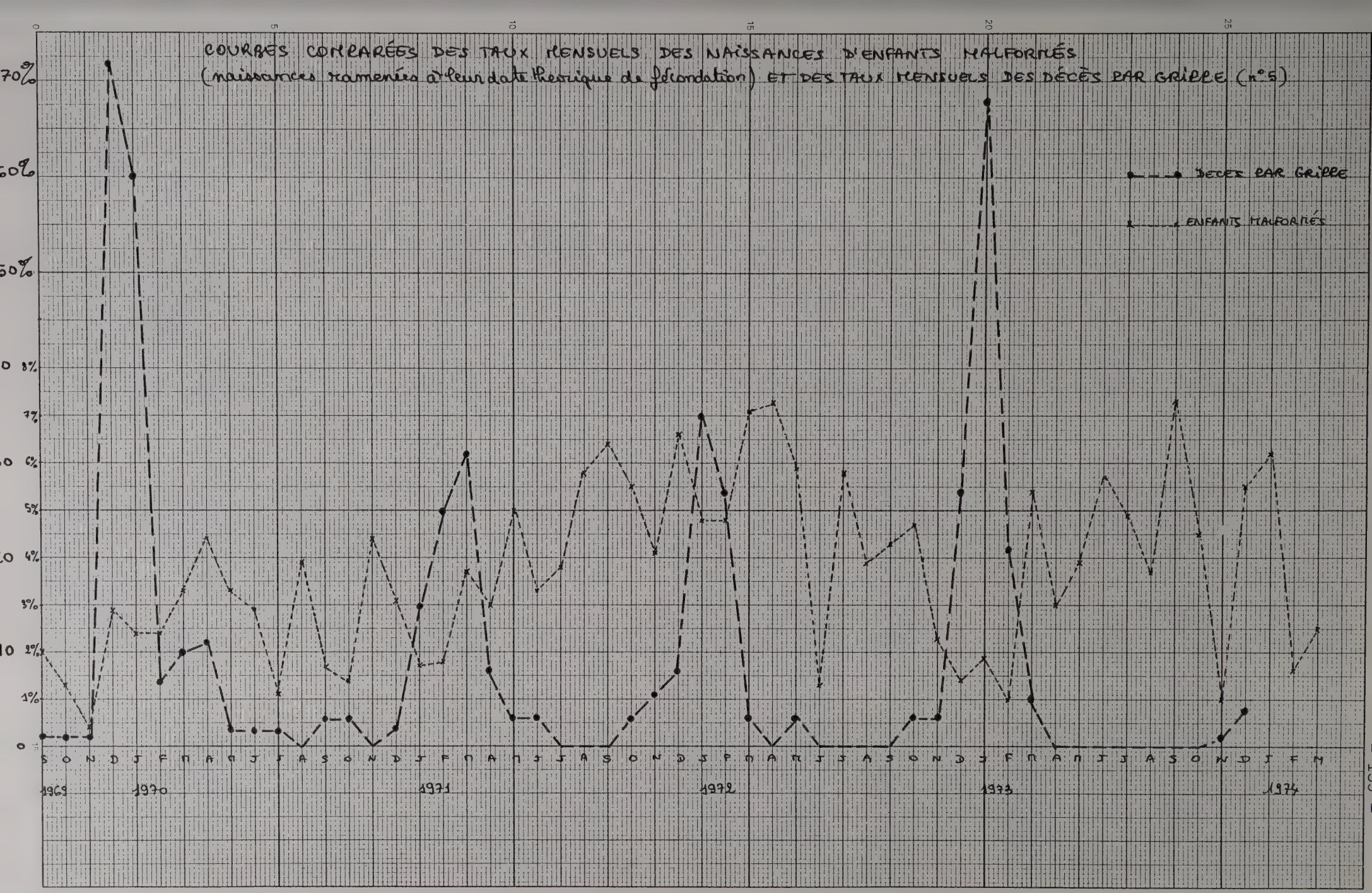
- Les Papiers Canson - France -



- Les Papiers Canson - France -



– Les Papiers Canson – France –



– Les Papiers Canson – France –

II - Recherche d'un rapport entre grippe et malformations congénitales par la méthode d'analyse de séries chronologiques

A - METHODE D'ANALYSE DES SERIES CHRONOLOGIQUES (40)

Cette méthode d'analyse statistique peut être appliquée à nos observations de décès par grippe d'une part et de malformations d'autre part, qui sont toutes ordonnées dans le temps et rapportées à une même période d'un mois.

Pourquoi utiliser cette méthode ?
Chacun des mois de l'année représente un caractère propre, relativement stable. Par exemple, pendant les mois d'hiver on observe un nombre plus important de décès par grippe.

A l'intérieur de l'année une modulation plus ou moins régulière en intensité affecte les observations. Donc, si on veut apprécier une observation il convient de débarrasser les données de leurs modulations saisonnières, c'est-à-dire de "desaisonnaliser" la série.

L'étude des variations saisonnières a pour but de ramener les observations de chaque mois à un niveau qui soit comparable directement d'une période de l'année à une autre. L'examen de la série corrigée permet alors d'apprécier l'évolution fondamentale de la grandeur étudiée.

On distingue trois composantes principales dans une série chronologique.

- a) Le mouvement extra saisonnier ou conjoncturel correspond à l'évolution fondamentale à laquelle viennent se superposer les autres composantes. Dans notre étude ce mouvement extra saisonnier correspond dans le temps de la population en général, tant en ce qui concerne le nombre des accouchements donc des enfants malformés que le nombre de décès par grippe touchant une population "en évolution".
  Ce mouvement extra-saisonnier f_t est une fonction à priori quelconque du temps.

- b) Les variations saisonnières sont des fluctuations périodiques s'inscrivant dans le cadre de l'année et qui se reproduisent de façon plus ou moins identique d'une année sur l'autre. Par exemple, les épidémies grippales sont généralement hivernales.
  Ces variations saisonnières ont un mouvement S_t indépendant du mouvement extra-saisonnier et rigoureusement périodique.

- c) Les variations résiduelles ou accidentelles sont des fluctuations irrégulières et imprévisibles qui traduisent l'effet de facteurs perturbateurs non permanents. Dans notre étude il s'agira essentiellement des épidémies grippales.

Ce mouvement accidentel est noté Z_t

Le mouvement du schéma de composition à retenir est guidé par des considérations pratiques, par exemple l'examen graphique de l'évolution de la série. Dans le cas présent il s'agit d'un schéma additif, en effet la composition avec le mouvement conjoncturel conduit à une modulation d'amplitude constante, l'évolution de la fréquence des naissances d'enfants malformés étant restée proportionnelle au nombre total des naissances.

Nous avons donc : $y_t = f_t + S_t + Z_t$

Pour la grippe puis pour les malformations nous allons estimer à partir des observations les paramètres du modèle et calculer les valeurs ajustées correspondant aux observations.

Le modèle que nous supposons valable au cours de la période de n années entières considérées s'exprime ainsi :

- le mouvement conjoncturel se limite à une fonction linéaire de la forme

$$f_t = \alpha . t + \beta$$

- le mouvement saisonnier est rigoureusement périodique :

$$S_t = \gamma_j$$

- le mouvement accidentel Z_t prend des valeurs successives indépendantes les unes des autres.

La composition des trois mouvements est additive :

$$y_t = \alpha . t + \beta + \gamma_j + Z_t$$

La méthode d'estimation des paramètres est la méthode des moindres carrés. On pose :

a = estimation de α
b = estimation de β
c_j = estimation de γ_j

Nous obtenons :

$$a = \frac{12\left[\sum_{i=1}^{n} i\bar{y}_i - \frac{n(n+1)}{2}\bar{\bar{y}}\right]}{nm(n^2-1)}$$

$$b = \bar{\bar{y}} - a\,\frac{mn+1}{2}$$

$$c_j = \bar{y}_j - \bar{\bar{y}} - a\left(j - \frac{m+1}{2}\right)$$

avec :

$\bar{y}_i$ = moyenne annuelle de l'année i
$\bar{y}_j$ = moyenne des mois n° j
$\bar{\bar{y}}$ = moyenne générale sur toutes les années
n = nombre d'années prises en considération
m = nombre de mois par année

Cette méthode a été appliquée dans un premier temps aux données concernant la grippe. Les valeurs obtenues sont :

- pour $a = 2.03 \times 10^{-3}$
- pour $b = 4.98$
- pour c_j , pour chaque mois :
  $c_1 = 6.18$ (pour janvier)
  $c_2 = 9.26$ (pour février)
  $c_3 = 7.22$ (pour mars)
  $c_4 = 1.68$ (pour avril)
  $c_5 = -3.74$ (pour mai)
  $c_6 = -4.53$ (pour juin)
  $c_7 = -5.07$ (pour juillet)
  $c_8 = -5.03$ (pour Aout)
  $c_9 = -4.74$ (pour septembre)
  $c_{10} = -3.99$ (pour octobre)
  $c_{11} = -1.40$ (pour novembre)
  $c_{12} = 4.22$ (pour décembre)

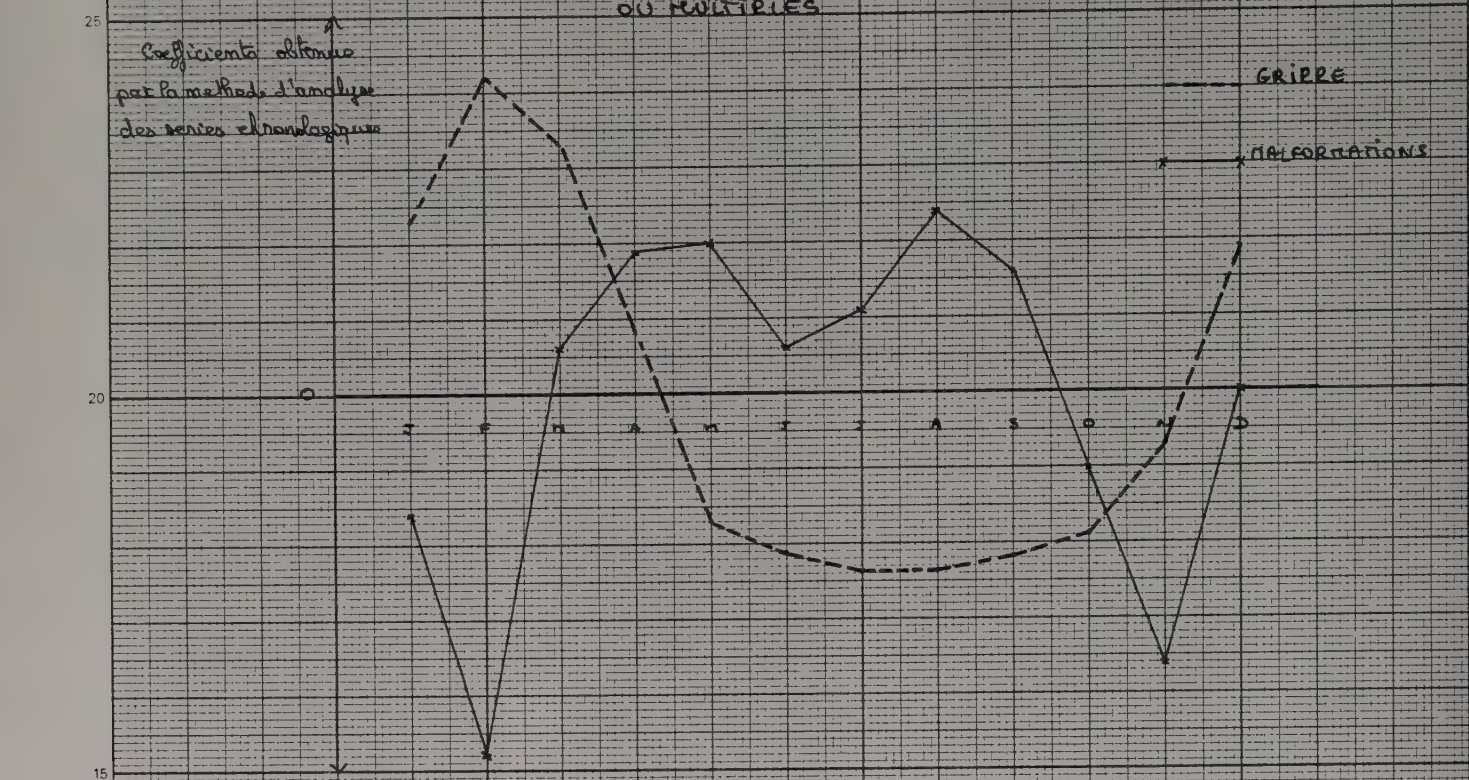
Ces coefficients sont le reflet de l'évolution de la grippe au cours de l'année et pour toutes les années et montrent le caractère saisonnier immuable de la maladie pendant les mois d'hiver.

Ce même calcul a été ensuite appliqué aux données concernant les naissances d'enfants malformés, après avoir éliminé celles où une cause pouvait être suspectée et les malformations mineures isolées.

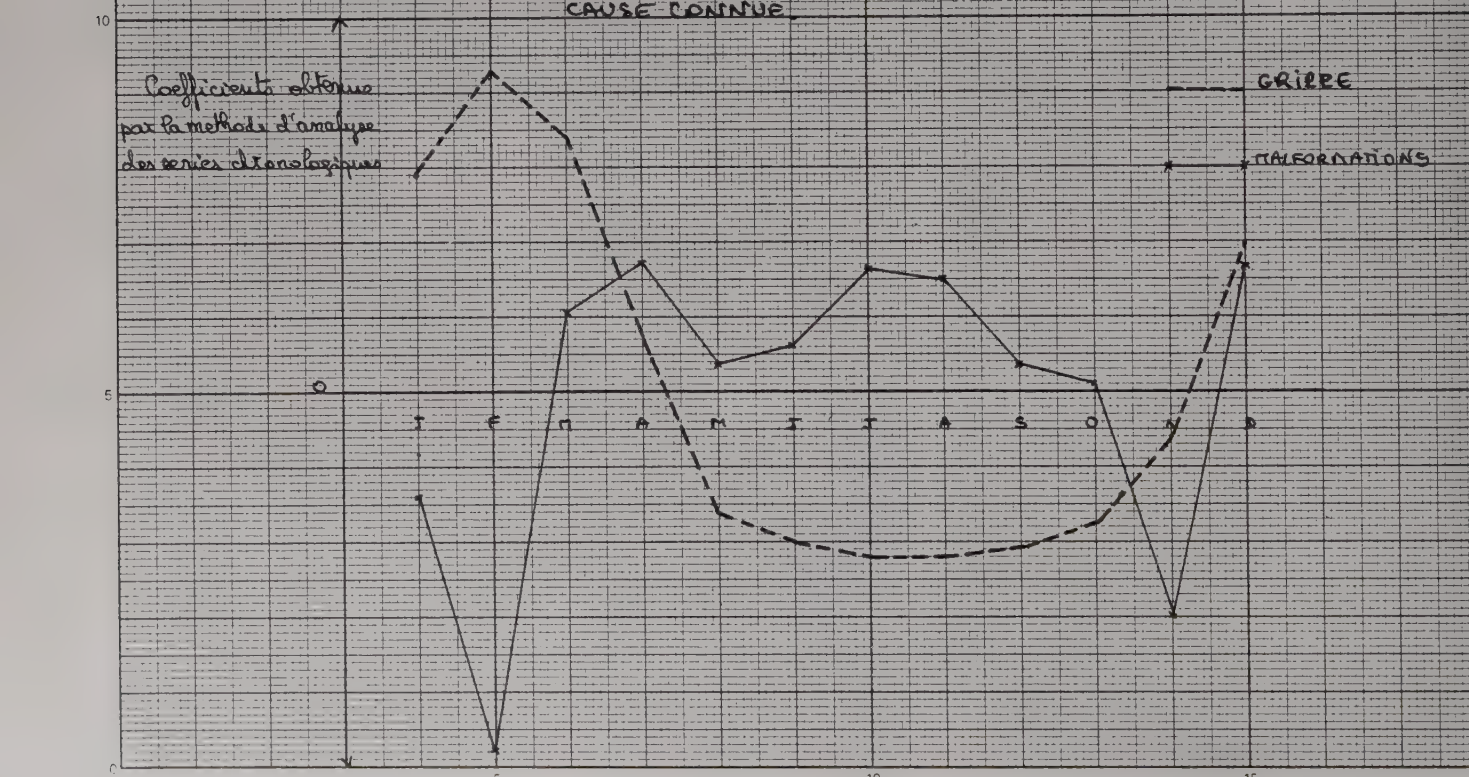
Les valeurs obtenues sont :
pour $a = 0.029$
pour $b = 0.55$
pour c_j , pour chaque mois :
$c_1 = -0.35$
$c_2 = -1.04$
$c_3 = 0.15$
$c_4 = 0.43$
$c_5 = 0.44$
$c_6 = 0.15$
$c_7 = 0.26$
$c_8 = 0.53$
$c_9 = 0.37$
$c_{10} = -0.22$
$c_{11} = -0.77$
$c_{12} = 0.02$

COURBES COMPARÉES DES DÉCÈS PAR GRIPPE ET DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMÉS (Evolution annuelle et pour l'ensemble des années)

1. ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS MAJEURES OU MULTIPLES



2. POPULATION DES ENFANTS MALFORMÉS EN GÉNÉRAL, A L'EXCEPTION DES MALFORMATIONS DE CAUSE CONNUE.



Il semble exister là-aussi une certaine périodicité dans la distribution des naissances d'enfants malformés au cours de l'année et pour toutes les années, avec notamment une baisse de ces naissances d'enfants malformés pendant les mois d'hiver.

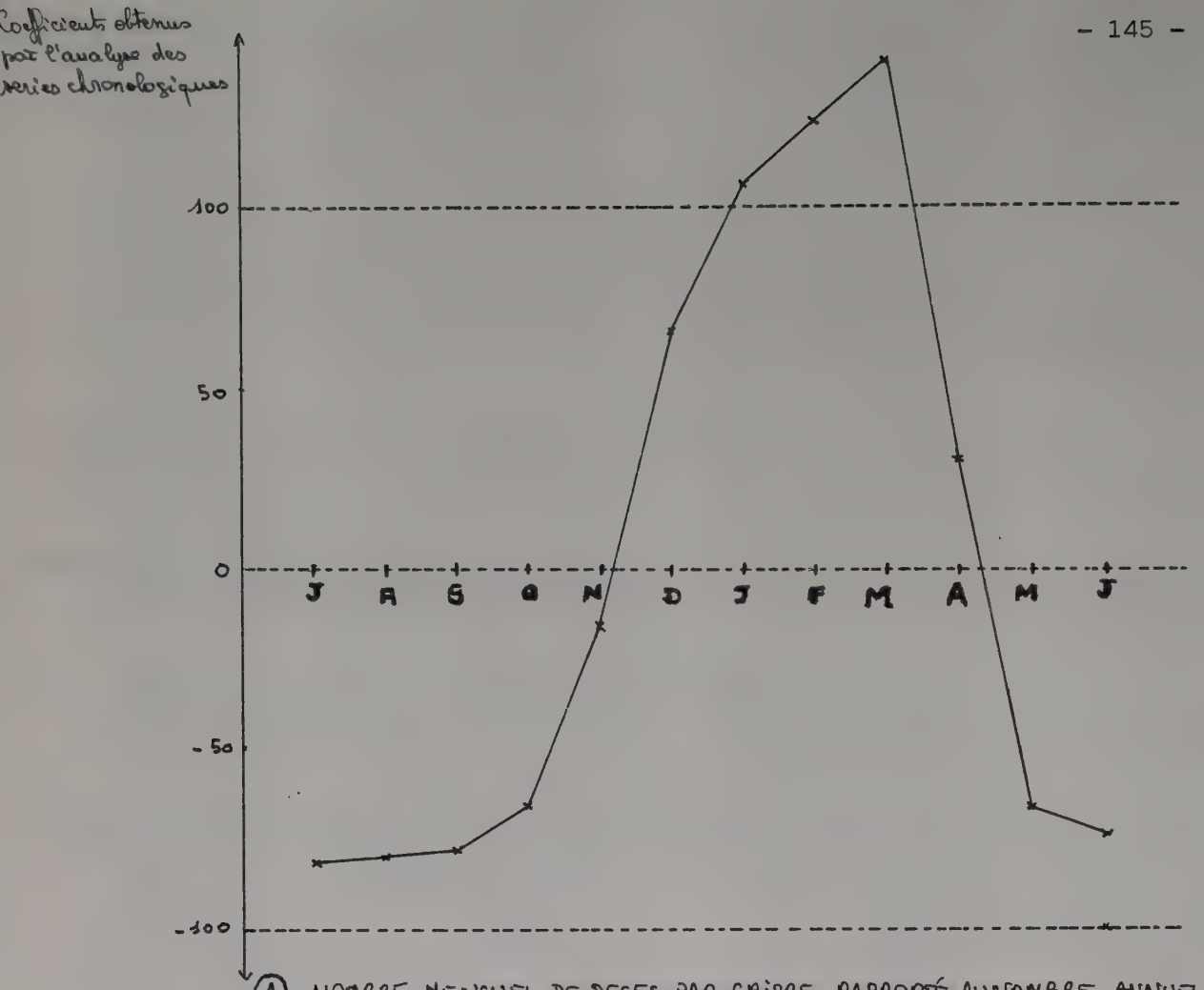
Nous avons reporté sur un graphique les valeurs des coefficients mensuels obtenus pour l'évolution des décès par grippe et des naissances d'enfants malformés. (Courbe n° 1)

Ces deux courbes semblent s'opposer. Il apparait à l'évidence que plus on rencontre de grippe et moins on trouve de malformations et vice-versa;

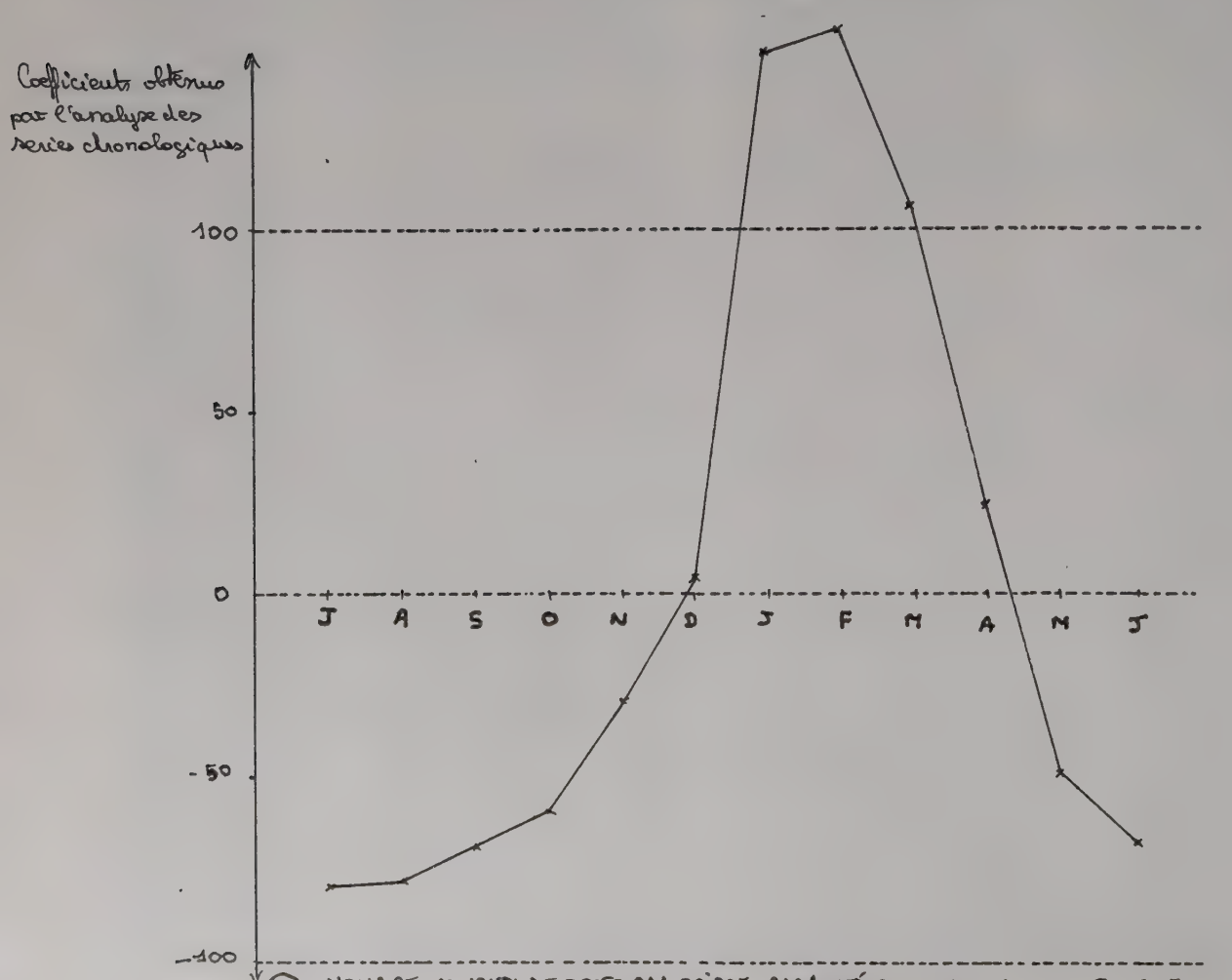
Les résultats sont identiques si on compare l'évolution grippale et l'évolution des malformations en général à l'exception de celles de cause connue.. (courbe n° 2)

La maladie grippale ne parait pas être responsable d'une augmentation des malformations foetales. Cependant, la distribution mensuelles des naissances d'enfants malformés ne parait pas non plus indépendante du phénomène grippal, puisque l'on constate un phénomène d'exclusion mutuelle entre les deux distributions.

Pour essayer de mieux dégager le rôle éventuel de la grippe vis à vis de la survenue de malformations foetales nous avons alors recherché s'il existait une différence dans la répartition des malformations survenues après une période d'épidémie de grippe et celles survenues en dehors de ces périodes. Nous avons donc été amenés à considérer les années non plus de Janvier à Décembre, mais de Juillet à Juin, afin de mieux analyser le phénomène grippal.



(1) NOMBRE MENSUEL DE DECES PAR GRIPPE RAPPORTÉ AU NOMBRE ANNUEL POUR LES PERIODES D'EPIDEMIE GRIPPALE.



(2) NOMBRE MENSUEL DE DECES PAR GRIPPE RAPPORTÉ AU NOMBRE ANNUEL POUR LES PERIODES SANS ÉPIDEMIE GRIPPALE

III - Recherche d'une corrélation entre grippe et malformations pour les périodes avec ou sans épidémie grippale

Pour cette étude, nous avons également utilisé la méthode d'analyse des séries chronologiques précédemment décrite.

A - ÉVOLUTION MENSUELLE DES DECES PAR GRIPPE SUIVANT QU'IL S'AGISSE DE PERIODES EPIDEMIQUES OU NON

Courbe 1

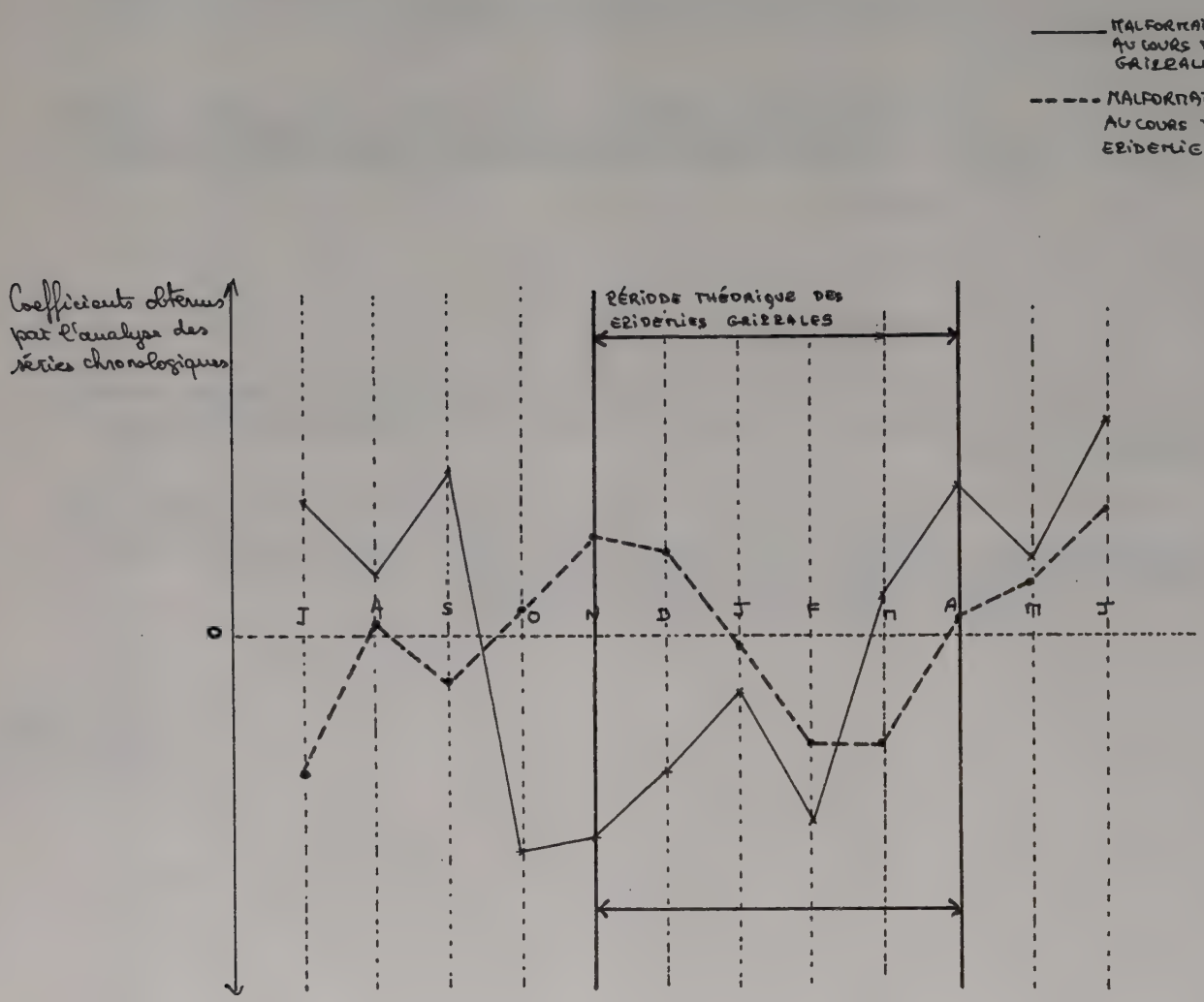
Courbe 2

Commentaires

Qu'il y ait ou non épidémie la période de l'année pendant laquelle on peut rencontrer la maladie grippale reste sensiblement la même : de novembre à avril.

Comme nous avons considéré pour construire nos graphiques les taux mensuels des décès par grippe, les valeurs obtenues se retrouvent comparables pour les années avec ou sans épidémie.

COURBES COMPARÉES DE L'EVOLUTION DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMÉS AU COURS DES ANNÉES AVEC OU SANS EPIDEMIE GRIPPALE.



COURBE $\Delta = 0$

B - EVOLUTION MENSUELLE DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMES (ramenées à leur date de fécondation) POUR LES ANNEES AVEC OU SANS EPIDEMIE GRIPPALE

Nous avons reporté sur un même graphique les valeurs obtenues dans les deux cas :

Courbe $\Delta = 0$ ci-contre

Commentaires

L'analyse de ces deux courbes montre que les valeurs évoluent parallèlement au cours de l'année sauf pour la période couvrant du mois d'Octobre au mois de Février pour laquelle il existe une discordance nette : le taux des naissances d'enfants malformés pour les années d'épidémie chute alors que celui des années sans épidémie parait un peu supérieur à la moyenne annuelle pendant cette même période.

Cette période d'Octobre à Février ne correspond pas exactement à la période au cours de laquelle on rencontre les épidémies grippales (Novembre à avril). Nous avons donc cherché quel décalage dans le temps il faudrait faire subir aux courbes de naissance d'enfants malformés nés après une épidémie, par rapport à cette période constante d'épidémie grippale, pour qu'il y ait concordance entre les deux.

Ceci revient donc à considérer l'action de la grippe non plus sur la grossesse à sa fécondation, mais sur une grossese de 1 mois, 2 mois, 3 mois, 4 mois, etc... au moment de l'épidémie.

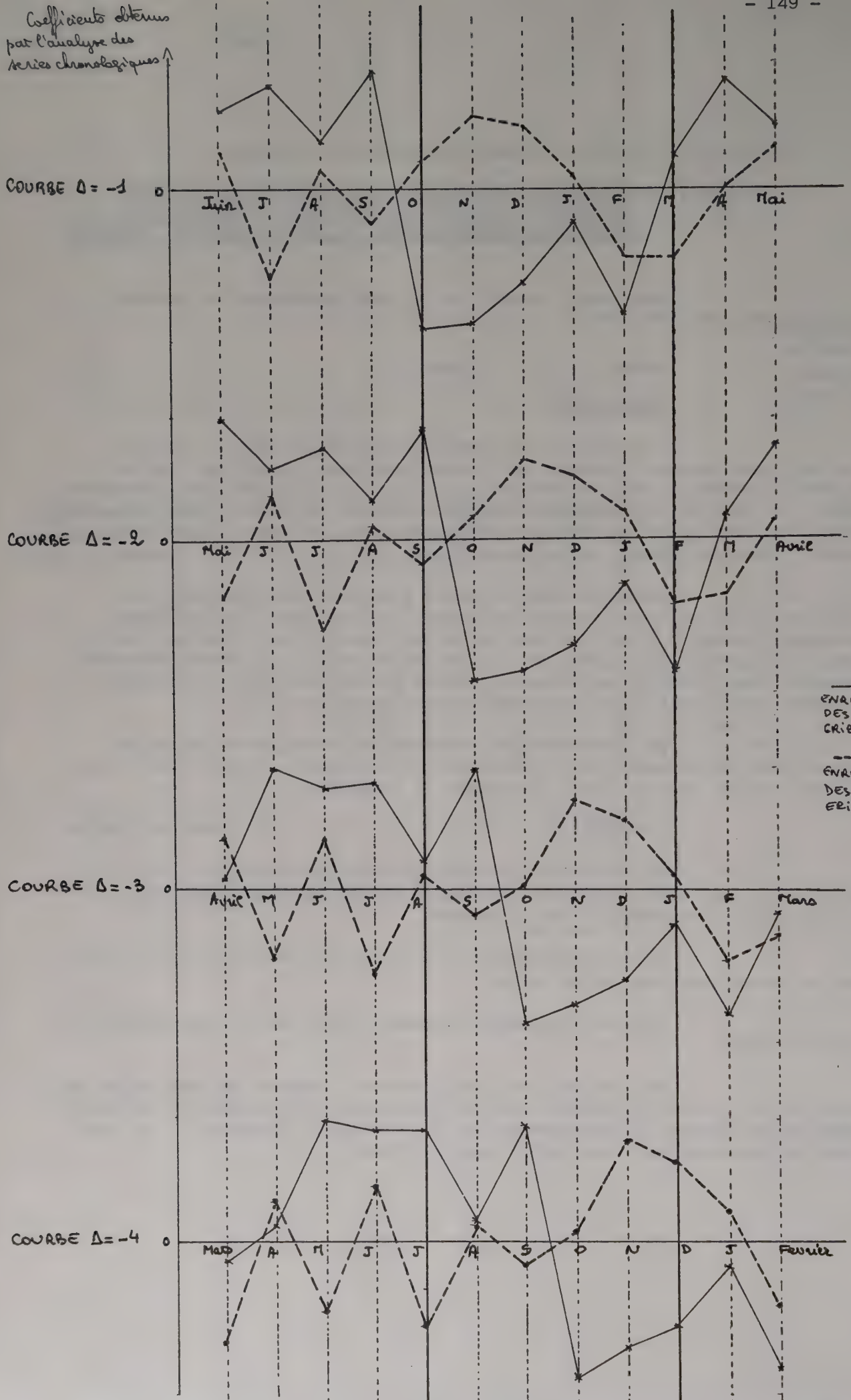
Courbes $\Delta = -1, -2, -3, -4$, pages suivantes

On s'aperçoit que pour un décalage de 2 mois, le pic de grippe et la chute des naissances d'enfants malformés rapportées à leur fécondation correspondent alors exactement.

Pour un décalage de 1 et 3 mois on retrouve cette notion mais la concordance est moins nette.

Pour un décalage de 4 mois ou plus la correspondance n'est plus retrouvée.

Nous voyons donc qu'il pourrait exister un lien entre une modification du taux de survenue de malformations s'il y a épidémie grippale au moment de la période d'embryogénèse (de 0 à 3 mois de grossesse) ; ce lien n'est pas retrouvé pour les années sans épidémie.



COURBES COMPARÉES DE L'ÉVOLUTION DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMÉS AU COURS DES ANNÉES AVEC OU SANS ÉPIDÉMIE GRIPPALE

	Oct. à Février	Autres	Total
Epidémie	100 29 %	241	341 100 %
Sans épidémie	223 40 %	331	554 100 %

$\varepsilon = 3.31$ ($p < 0.001$)

La correspondance maximum entre grippe et malformation est située pour les grossesses âgées de 2 mois au moment de l'épidémie grippale, conclusion déjà rapportée par Y. MICHIELS (168) dans une étude précédente à la maternité du Centre Hospitalier Régional.

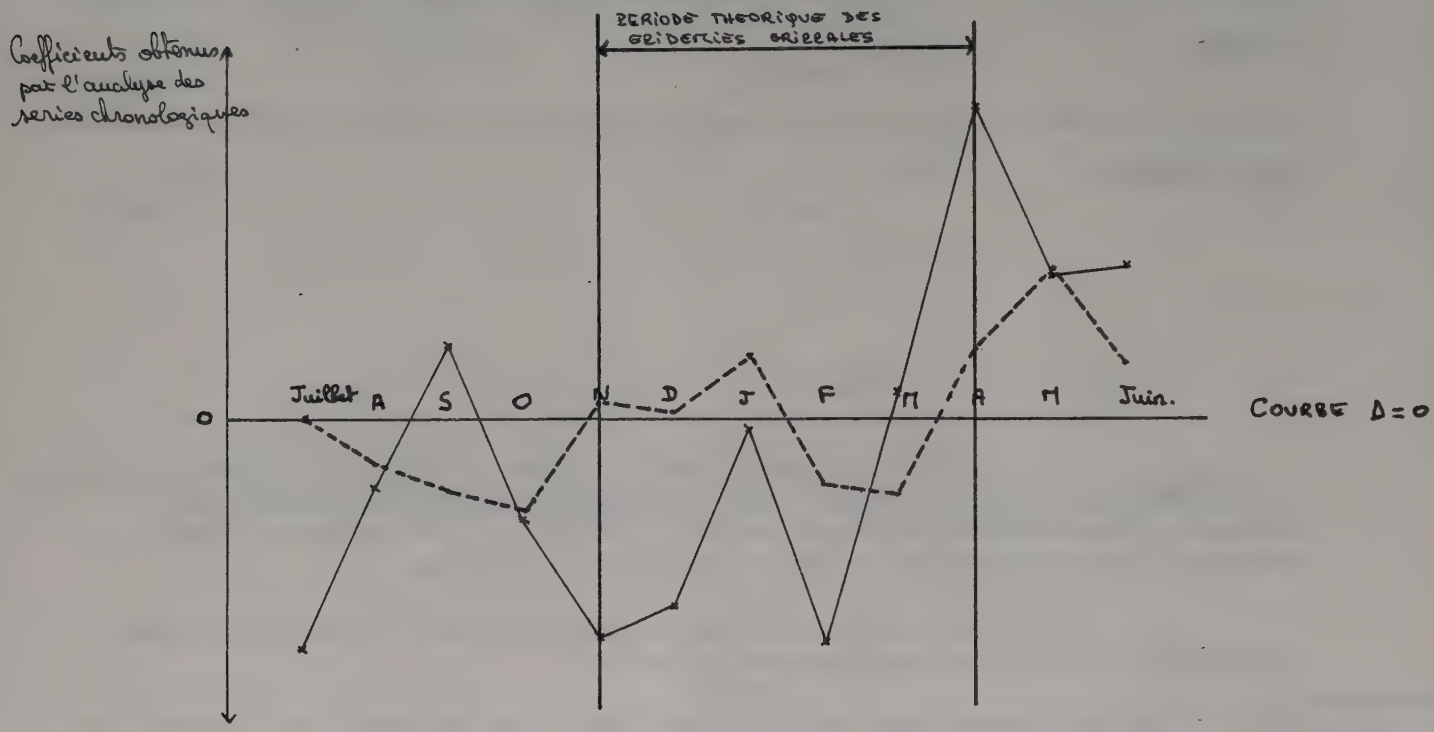
L'action des épidémies grippales sur le déroulement des grossesses à leur début semble donc certaine :

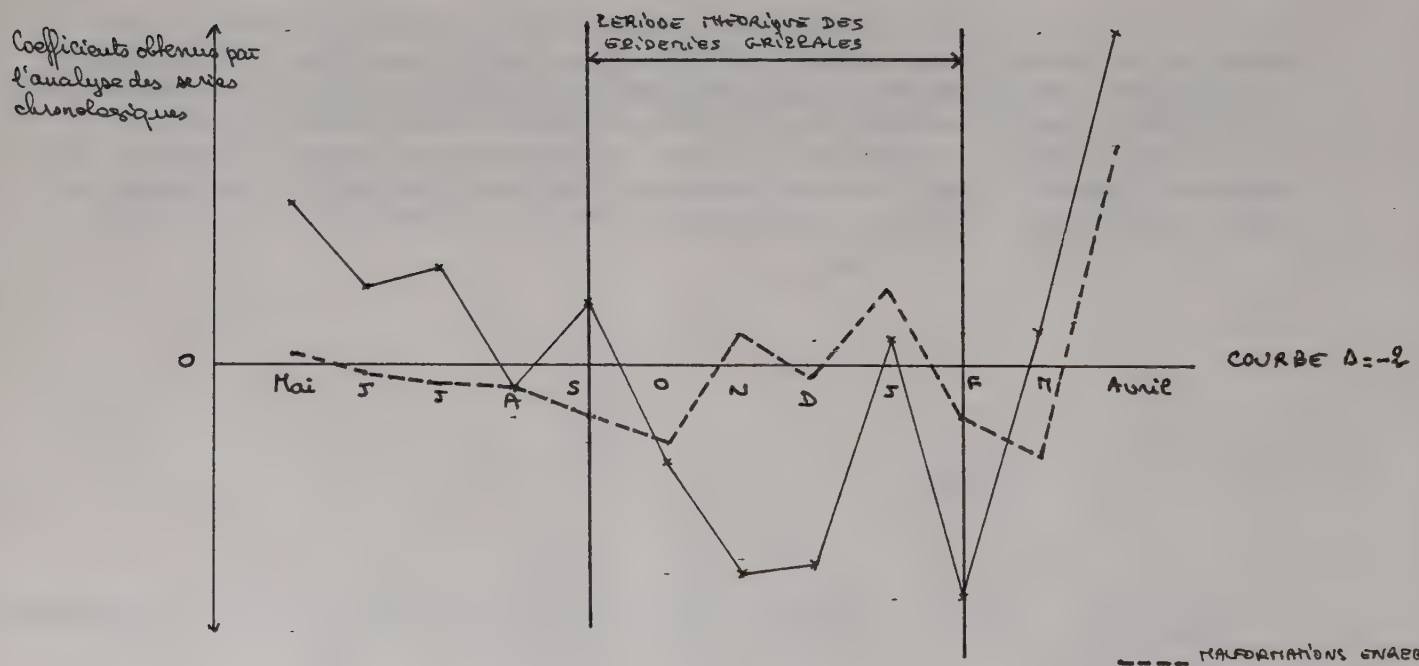
- il y a moins d'accouchements 6 à 9 mois après une épidémie de grippe et ce facteur n'est pas retrouvé en dehors des périodes d'épidémie.

- le taux de naissance des enfants malformés chute pour les grossesses ayant de 0 à 3 mois au moment des pics épidémiques. Fait important, cette diminution n'existe pas pour les années sans épidémies.

Mais le mécanisme de cette action demeure imprécis. Nous avons alors essayé de déterminer le rôle de la grippe non plus sur l'ensemble de l'embryon, mais sur chaque appareil, afin de savoir si un ou plusieurs tissus ou organes n'étaient pas plus sensibles à l'action du virus grippal, action qui pouvait se traduire soit par une augmentation des malformations de certains appareils, soit par une diminution sensible des enfants malformés en cas de malformation léthale s'accompagnant d'un avortement par mort foetale.

COURBES COMPARÉES DE L'ÉVOLUTION DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR AU COURS DES ANNÉES AVEC OU SANS ÉPIDÉMIE GRIPPALE.





C - ETUDE DE L'ACTION DU VIRUS GRIPPAL SUR LES DIFFERENTS APPAREILS EMBRYONNAIRES - COMPARAISON ENTRE ANNEES AVEC ET SANS EPIDEMIE

Suivant la même méthode d'analyse statistique (analyse de séries chronologiques) nous avons cherché à préciser le lien existant entre la grippe et la survenue de malformations congénitales ; les malformations sont classées appareil par appareil et on ne tient compte que des appareils pour lesquels un nombre suffisamment important de malformations a été recensé. Nous avons distingué deux périodes différentes : avec ou sans épidémie grippale.

1°) Malformations de l'appareil locomoteur

La répartition des malformations de l'appareil locomoteur survenues au cours des périodes sans épidémie grippale importante parait relativement stable sur l'année et suit la répartition des malformations en général survenues au cours de ces mêmes périodes.

Par contre, pour ce qui concerne les périodes d'épidémie grippale, nous observons une chute sensible des malformations, s'étalant d'Août à Février et surtout de novembre à février.

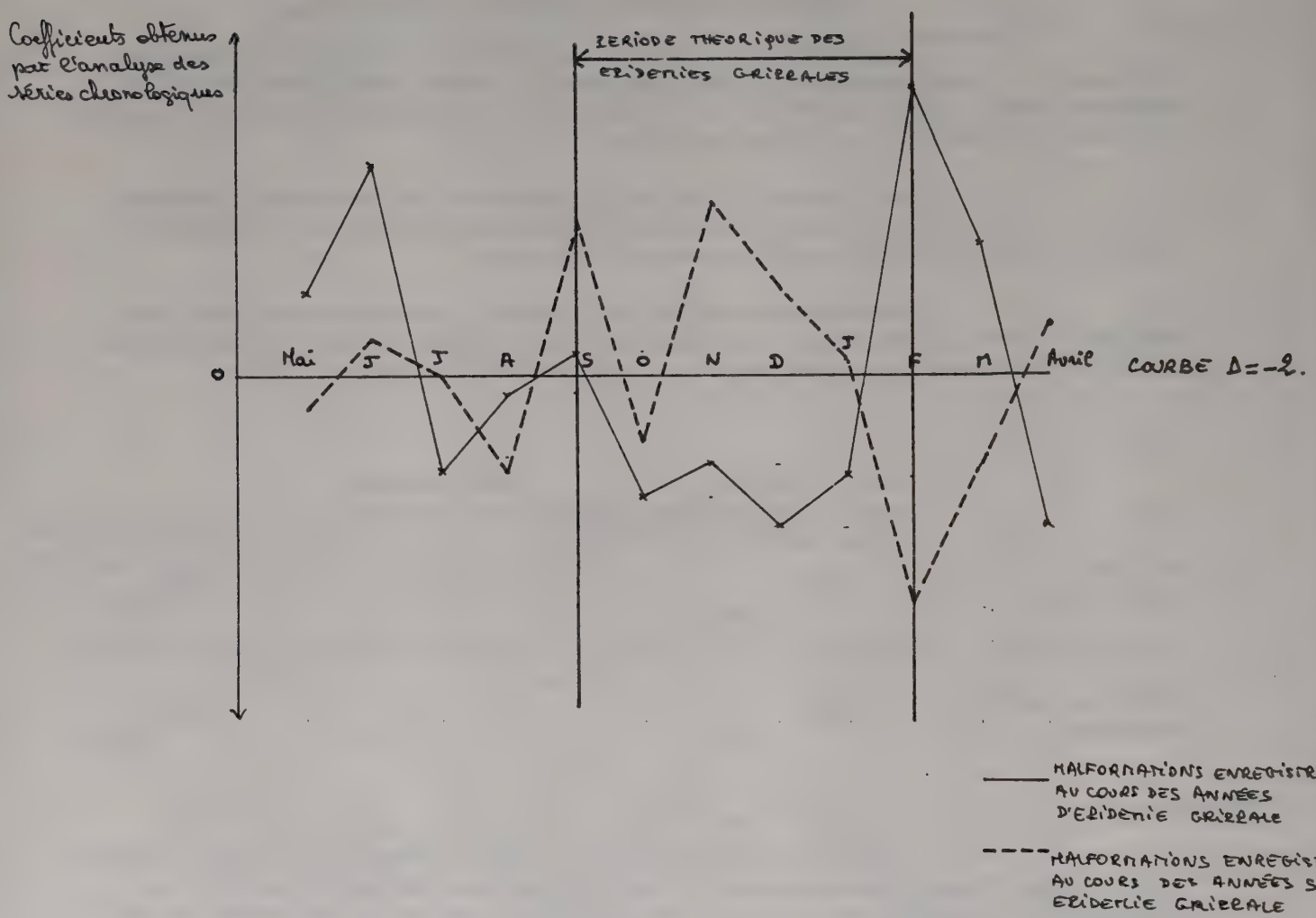
Une comparaison de pourcentage pratiquée entre ces deux périodes d'Août à Février et les mois restant confirme la valeur statistique de cette différence de répartition : $\varepsilon = 3.57$ (soit $p < 0.001$)

	Août à Février	Mois restants	
Périodes d'épidémie	64 — 38 %	105	169 — 100 %
Périodes sans épidémie	137 — 56 %	109	246 — 100 %

Si on cherche comme dans l'étude précédente à faire correspondre cette chute des naissances d'enfants porteurs de malformations de l'appareil locomoteur avec la période d'épidémie grippale, on constate que la correspondance maximum entre grippe et malformations est située pour les grossesses âgées de 2 mois ($\Delta = -2$) au moment de l'épidémie, comme le montre la courbe suivante:

Courbes $\Delta = 0, -2$ ci-contre

COURBES COMPAREES DE L'EVOLUTION DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS PORTEURS DE MALFORMATIONS DU SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE AU COURS DES ANNEES AVEC OU SANS EPIDEMIE GRIPPALE.



2°) Malformations du système cardio-vasculaire

Bien que le nombre de malformations du système cardio-vasculaire soit important on ne retrouve pas de différence significative entre les taux de naissances d'enfants malformés au cours des périodes avec ou sans épidémie grippale (ε = 0.16 NS)

	Octobre à Février	Mois restants	
Avec épidémie	27 33.8 %	53	80 100 %
Sans épidémie	47 34.8 %	88	135 100 %

On ne retrouve pas non plus de variation particulière du taux des malformations pour les grossesses de 2 mois au moment de la période d'épidémie grippale :

Courbe Δ = - 2 ci-contre

Cependant nous avons observé une baisse des taux des malformations cardio-vasculaires pour cette période d'Octobre à Février, ceci de façon indépendante des années avec ou sans épidémie grippale. En effet, si la répartition des malformations était constante au cours de l'année, nous devrions observer pendant cette période de 5 mois les 5/12e des malformations cardio-vasculaires, soit 41.7 %. Or ce taux théorique diffère significativement du taux global observé qui est de 34.4 % et donne ε = 2.17 (soit $p < 0.03$).

Il peut donc s'agir dans ce cas d'un autre facteur saisonnier apparamment non lié à la grippe.

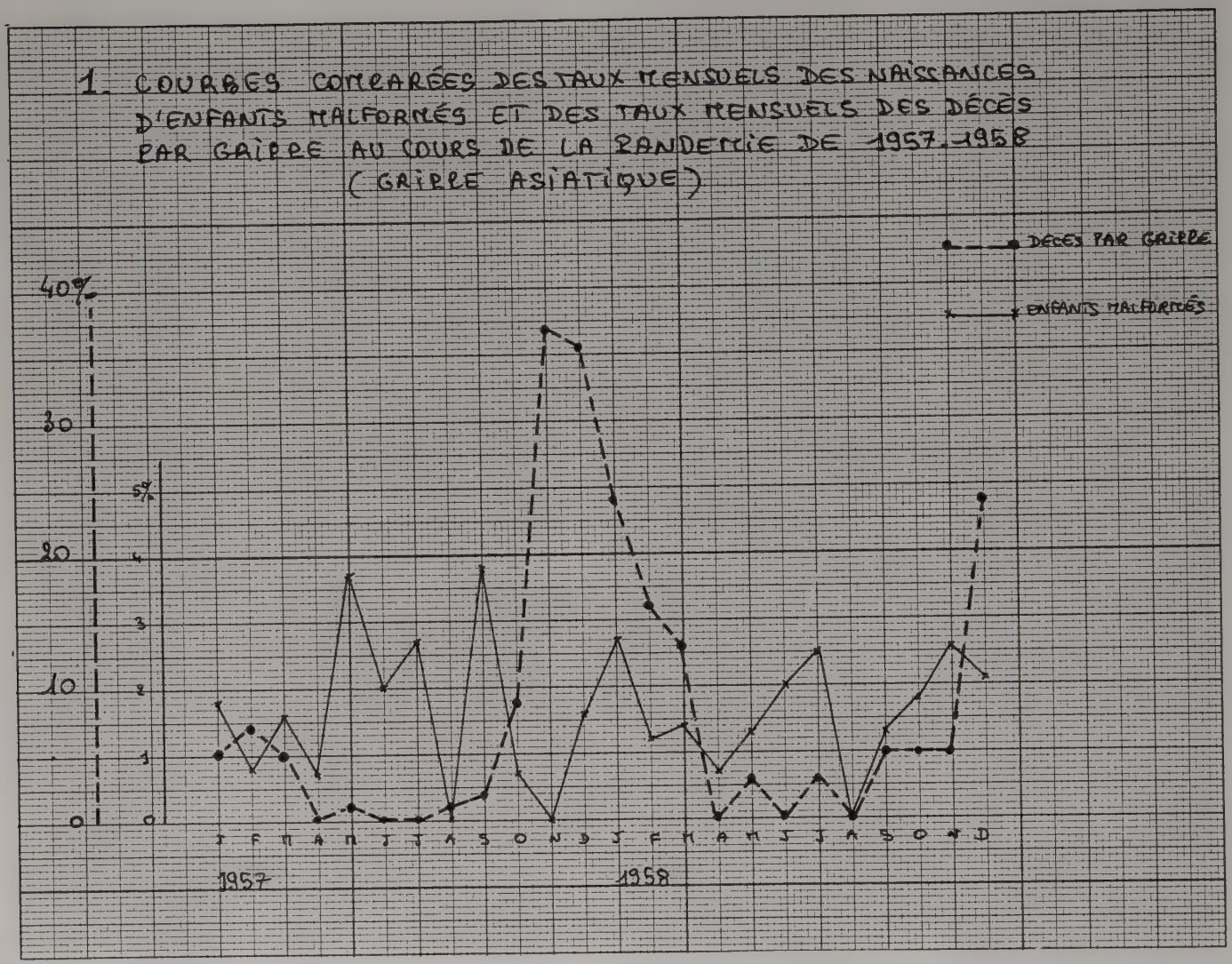
3°) Malformations des autres appareils

- a) Face
  Nous avons trouvé une augmentation du taux des malformations pour les grossesses conçues de Août à Septembre (18 sur 54 soit 38 %) pendant les années d'épidémie contre 8 sur 60 (soit 13 %) pour les années sans épidémie ; cette différence est significative comme le montre ε = 2.54 ($p \simeq 0.01$). Mais l'interprétation vis à vis du phénomène grippal est plus difficile.

- b) Anomalies chromosomiques
  L'augmentation du pourcentage des malformations rencontrées entre Octobre et Décembre (12 sur 28 soit 43 %) pendant les années d'épidémie contre 9 sur 34 (soit 26 %) pour les années sans épidémie, n'est pas significative (ε = 1.36) ; mais ce résultat peut être lié à la petite taille de l'échantillon.

- c) Pour le système nerveux et l'appareil génital il ne semble pas y avoir de différence significative de répartition entre les périodes considérées des années avec ou sans épidémie grippale, mais là aussi les effectifs sont trop petits pour pouvoir conclure.

1. COURBES COMPARÉES DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMÉS ET DES TAUX MENSUELS DES DÉCÈS PAR GRIPPE AU COURS DE LA PANDÉMIE DE 1957-1958 (GRIPPE ASIATIQUE)



D - ROLE DES VIRUS GRIPPAUX RESPONSABLES DES PANDEMIES DANS LA GENESE DES MALFORMATIONS GONGENITALES

De nombreux auteurs déjà cités rapportent des cas de malformations en nombre significativement plus important après la pandémie de 1957 (grippe asiatique). Cette augmentation des naissances d'enfants malformés après cette pandémie a été également à l'origine du premier travail effectué dans le cadre de la maternité de l'hopital de DIJON par Y. MICHIELS en 1959 (168). Par contre il n'a pas été retrouvé d'augmentation du nombre des malformés lors des petites épidémies qui ont suivi.

Les caractères antigéniques particuliers des virus grippaux (rappelés page 101) nous ont fait nous poser la question suivante : les virus mutants (seuls responsables des pandémies) peuvent-ils avoir un rôle dans la genèse des malformations congénitales ? On sait que les virus variants conservent des propriétés antigéniques semblables à celles des virus qui leur ont donné naissance, propriétés qui sont responsables d'un certain niveau de défense immunitaire qui pourrait expliquer la non action du virus sur le foetus.

Dans notre étude portant sur 25 ans nous avons été en présence de 2 pandémies :

- la grippe asiatique de 1957

- la grippe de Hong Kong de 1968 qui a surtout frappé la France pendant l'hiver 1969-1970 au cours de sa deuxième poussée.

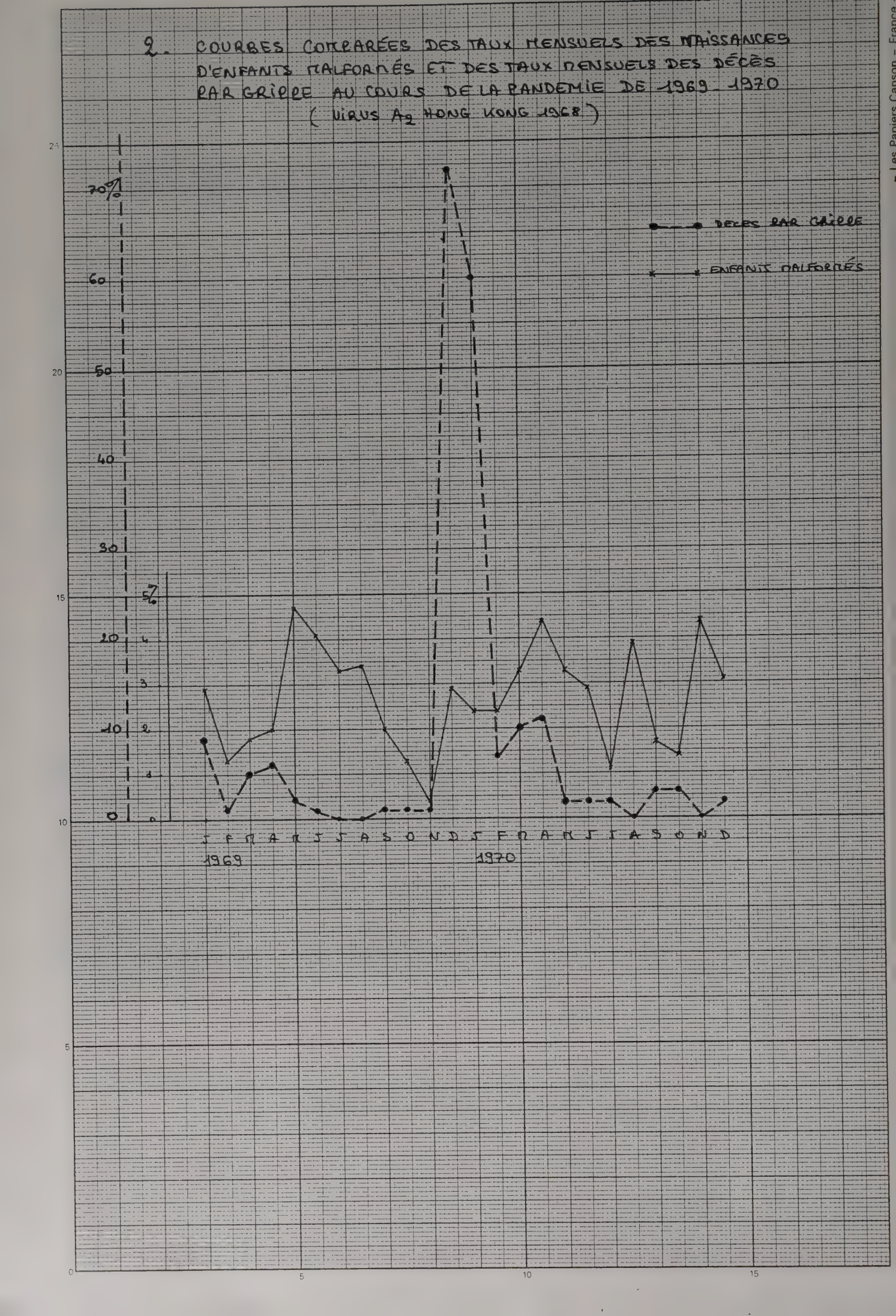
(Courbes 1 et 2)

Nous avons comparé par un test de X^2 les effectifs correspondant à ces deux pandémies par rapport à ceux de l'ensemble des autres années sans pandémie :

	Octobre à Février	Mois restants	
Pandémie	32 30.2 %	74	106 100 %
Autres années	291 36.9 %	498	789 100 %

Nous ne notons pas de différence de répartition entre ces deux effectifs comme le montre $\varepsilon = 1.35$ (NS)

2. COURBES COMPARÉES DES TAUX MENSUELS DES NAISSANCES D'ENFANTS MALFORMÉS ET DES TAUX MENSUELS DES DÉCÈS PAR GRIPPE AU COURS DE LA PANDEMIE DE 1969-1970 (VIRUS A_2 HONG KONG 1968)



Conclusion

Le fait que le virus grippal soit un virus mutant, donc atteignant une population vierge de tout contact antérieur avec celui-ci, ne modifie pas les taux de naissance d'enfants malformés. Le type antigénique du virus n'est donc pas en cause, c'est le fait qu'il y ait ou non présence d'un virus grippal qui est donc à prendre en considération.

E - RECHERCHE DE L'ACTION DU VIRUS GRIPPAL SUR UNE POPULATION A HAUT RISQUE

Le type antigénique du virus grippal ne semblant pas jouer un rôle dans la survenue des malformations foetales, nous avons enfin recherché si l'action du virus ne dépendait pas du terrain sur lequel l'infection grippale évoluait.

La première partie de notre étude, avec l'analyse de certains facteurs épidémiologiques, nous a permis de déterminer sept facteurs maternels de risque dans la survenue de malformations congénitales :

- l'âge maternel supérieur à 35 ans,
- le fait que la mère soit célibataire,
- le groupe sanguin B,
- la parité supérieure à 4,
- l'existence d'antécédents de fausse-couches,
- l'existence d'antécédents de mort-nés,
- l'existence d'antécédents d'enfants malformés.

Nous avons donc réparti notre population en deux groupes :

- le premier groupe est constitué par les enfants malformés issus de mère ayant au moins un des sept facteurs de risque reconnus soit 443 enfants.

- le deuxième groupe est constitué par les autres enfants malformés, donc issus des mères n'ayant aucun des facteurs de risque connu, soit 371 enfants.

Pour chacun de ces groupes, nous avons analysé la répartition mensuelles des naissances d'enfants malformés et nous avons comparé ces répartitions entre périodes avec ou sans épidémie grippale.

GROUPE A RISQUE

	Oct. à mars	Mois restants	
Années d'épidémie	66 33 %	107	173 100 %
Années sans épidémie	143 53 %	127	270 100 %
	209	234	443

$\chi = 3.05$ ($p < 0.01$)

GROUPE SANS RISQUE

	Oct. à mars	Mois restants	
Epidémie	47 41 %	69	116 100 %
Sans épidémie	124 49 %	131	255 100 %
	171	200	371

$\mathcal{E} = 1.45$ (NS)

Les commentaires que nous pouvons tirer de ces tableaux paraissent importants :

- pour le groupe sans risque, si on compare les taux de naissances d'enfants malformés pendant la période hivernale et les autres mois de l'année, on constate qu'il n'existe aucune différence de répartition entre les périodes avec ou sans épidémie grippale ($\mathcal{E} = 1.45$). Il existerait donc un taux à peu près constant de malformations dépendant d'autres facteurs étiologiques.

- par contre pour le groupe des enfants malformés issus de mère ayant au moins l'un des sept facteurs de risque déterminés précédemment, il existe une différence significative de répartition des taux d'enfants malformés pour la période d'Octobre à Mars et entre les années avec ou sans épidémie grippale.

Il semblerait donc que le facteur terrain soit important.

Dans ce cas de groupe à risque subissant l'action d'une épidémie grippale, on aboutit également à la chute significative du taux de malformation pour les grossesses conçues pendant la période épidémique (38 % pour les épidémies contre 53 % pour les périodes sans épidémie). Ces calculs restent inchangés si on inclut à la population à haut risque les dossiers dans lesquels une cause pouvait être suspectée dans la genèse des malformations (38 % pour les années d'épidémie contre 52 % pour les années sans épidémie avec $\mathcal{E} = 3.03$ soit $p < 0.01$)

Il semble donc que cette chute des naissances des enfants malformés puisse être liée :

- soit aux caractères propres de la maladie grippale,

- soit à l'action directe du virus sur l'embryon.

Mais l'hyperthermie comme l'anoxie ou le risque iatrogène ne paraissent pas en cause en raison des bases physiopathologiques énoncées dans les premiers chapitres de la 3e partie de cette étude. On s'expliquerait mal d'ailleurs par ces seuls facteurs la différence de sensibilité rencontrée entre les deux populations maternelles (avec ou sans risque malformatif accru).

C'est pourquoi il nous parait plus vraisemblable que cette chute des naissances d'enfants malformés après une épidémie grippale soit liée à l'action directe du virus sur l'organisme embryonnaire.

Le virus grippal serait responsable d'une augmentation du nombre des malformations graves et léthales qui se traduiraient alors par un avortement spontané. Au bout du compte le virus serait responsable d'une diminution des malformations découvertes à la naissance des enfants conçus pendant la période épidémique. Voilà qui expliquerait le fait que les 2 courbes de grippe et de malformations (ramenées à leur date de fécondation) évoluent de façon tout à fait opposée (cf. page 143)

On pourrait essayer de vérifier cette hypothèse en examinant systématiquement sur le plan anatomique histologique et virologique tous les produits de fausse couches évacués spontanément dans les mois qui suivent une épidémie grippale, ainsi qu'en analysant la fréquence des avortements spontanés après une épidémie grippale.

Nous avons enfin vérifié entre ces deux populations (avec ou sans risque) que le type antigénique du virus grippal (mutant ou variant) n'entrait pas en considération dans la survenue des malformations congénitales, entre les années de pandémie grippale et les autres années sur toute la période considérée.

GROUPE A RISQUE

	Oct. à mars	Mois restants	
Pandémie	24 41 %	34	58 100 %
Restant	185 48 %	200	385 100 %

(x^2 à 0.90 NS)

GROUPE SANS RISQUE

	Oct. à Mars	Mois restants	
Pandémie	13 35 %	24	37 100 %
Restant	158 47 %	176	334 100 %

(X^2 à 1.99 (NS))

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

A propos de 49665 accouchements échelonnés sur un quart de siècle, nous avons retenu 1238 cas d'enfants malformés soit une fréquence de 2.49 enfants malformés pour 100 naissances.
(Si l'on ne tient pas compte des malformations mineures isolées, le nombre d'enfants malformés pour les 25 ans étudiés est de 1060 soit une fréquence de 2.13 enfants pour 100 naissances.)

Nous avons analysé l'évolution de la répartition annuelle puis mensuelle des malformations tout au long de la période considérée en différenciant d'emblée les enfants conçus en période d'épidémie grippale de ceux conçus en dehors de ces périodes : le taux des enfants malformés conçus pendant les mois d'hiver des périodes d'épidémie grippale est significativement moins important que celui des enfants conçus en dehors de ces périodes épidémiques, ce qui suggère l'intervention du facteur grippal dans cette différence de répartition.

L'étude des facteurs épidémiologiques maternels se rapportant aux naissances d'enfants malformés nous a permis de déterminer une population maternelle à haut risque malformatif. Il s'agit des mères pour lesquelles on retrouve au moins l'un des caractères suivants :

- *l'âge supérieur ou égal à 35 ans,*
- *le fait qu'elle soit mère célibataire,*
- *le groupe sanguin B,*
- *la parité supérieure ou égale à 4,*
- *l'existence d'antécédents de fausse couches,*
- *l'existence d'enfants mort-nés,*
- *l'existence d'antécédents d'enfants malformés.*

L'analyse des antécédents médicaux maternels, paternels et familiaux si elle est intéressante est beaucoup plus sujette à caution et n'est donnée qu'à titre indicatif.

Nous avons ensuite étudié les caractères propres à l'enfant malformé. Nous avons pu en préciser quelques uns :

- *l'état malformatif et la mortinatalité sont étroitement liés (plus de 10 pour cent des enfants malformés sont mort-nés et parmi l'ensemble des mort-nés près de 15 enfants pour cent sont malformés).*

- *si la notion de malformation paraît indépendante de celle du sexe de l'enfant, on retrouve cependant une différence de répartition dans le type des malformations et dans les malformations de chaque appareil et à l'intérieur de ces appareils, entre sexe masculin et féminin.*

- *la prématurité et le retard de croissance intra-utérin sont beaucoup plus fréquemment rencontrés chez les enfants malformés. (plus de 20 pour cent des cas)*

- *la notion de grossesse multiple est indépendante de celle de malformation.*

- *dans notre série ce sont les malformations de l'appareil locomoteur, du système cardio-vasculaire, du système nerveux et de la face qui prédominent.*

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons recherché s'il existait une corrélation entre l'existence d'un syndrome grippal pendant la grossesse et la survenue d'une malformation congénitale. Après avoir rappelé les particularités constitutionnelles et évolutives du virus et de la maladie grippale, nous avons montré la difficulté et les limites du diagnostic de certitude de l'infection grippale dans un travail comme le nôtre. Ce dernier n'admet finalement comme base épidémiologique de comparaison que l'enregistrement des décès par grippe.

Nous avons recherché parmi les mécanismes de survenue des anomalies congénitales et parmi les caractères des virus en général et du virus grippal en particulier, si ce dernier pouvait ou non être tenu pour responsable d'une action tératogène sur un embryon.

Sur la période de 25 ans envisagée dans notre étude, nous avons fait les constatations suivantes :

- *les épidémies grippales sont souvent suivies d'une chute des naissances 6 à 9 mois plus tard. Dans le même temps, il existe une diminution du nombre des enfants malformés. Ces faits ne sont pas retrouvés au cours des périodes non épidémiques et sont indépendants du type antigénique du virus grippal.*

- *Ces variations de fréquence des naissances d'enfants malformés conçus pendant les périodes d'épidémie grippale ne sont retrouvées que parmi la population maternelle dite à risque malformatif accru. Il semble donc que le virus grippal ait sur l'embryon une action propre, qui pourrait être majeure. Il entrainerait des malformations léthales. Son action serait d'autant plus importante qu'elle se situe sur le terrain fragilisé que constitue la population maternelle à haut risque malformatif.*

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 2 juin 1979

Le Doyen,

A D D I T I F

MALFORMATIONS CONGENITALES

MINEURES

(D'après D. SMITH 215)

CRANE - FACE

- Occiput plat
- Eperon occipital
- Petite mâchoire inférieure
- Petites narines

BOUCHE

- Malocclusion
- Luette bifide

YEUX

- Epicanthus inversus
- Pli épicanthal interne bilatéral
- Hypertélorisme (mineur)
- Fentes palpébrales obliques de haut en bas
- Fentes palpébrales obliques de bas en haut
- Courte distance canthale interne
- Appendices palpébraux
- Ptosis minime

OREILLES

- Forme primitive
- Plis anormaux de l'hélix

- Appendice pré-auriculaire
- Fistule borgne pré-auriculaire
- Asymétrie
- Obliquité
- Implantation haute, basse
- Absence de lobe
- Duplication du lobe
- Absence de Tragus
- Conduit auditif externe étroit

PEAU

- Hémangiomes capillaires (sauf nuque et face)
- Naevi pigmentaires . petits (si plus de 14)
  . grands (> 1.5 cm)
- Tâche mongolienne chez les caucasoïdes
- Tâches café au lait
- Implantation basse des cheveux (en arrière)
- Alopécie
- Verticelles multiples
- Tâches dépigmentées

MAINS

- Plis anormaux
- Clinodactylie 5è doigt, des autres doigts
- Doigts courts (IVe et Ve)
- Polydactylie rudimentaire
- Ongles : hypoplasie
  duplication (pouce)
  hyperconvexité et étroitesse

PIEDS

- Calcanéum proéminent

- Syndactylie IIe, IIIe, IVe, Ve (s'étendant sur plus du 1/3 de la longueur de l'orteil)
- Hallux court
- Clinodactylie
- Dorsiflexion de l'hallux
- Anomalies de longueur
- Ongles : Cf. main
- Espacement ent Ier et IIe orteils
- Pli entre hallux - IIe

SQUELETTE

- Cubitus valgus
- Sternum . proéminent
  . déprimé
- Thorax en carène
- Genu valgum
- Genu varum

DIVERS

- Diastasis des droits (> 3 cm)
- Hernie ombilicale
- Fossette sacrée profonde
- Fossettes profondes aux promotoires osseux
- Anomalies des sourcils

VARIANTS PHENOTYPIQUES NORMAUX

CHEZ LE NOUVEAU-NE

	Fréquence parmi les nouveaux-nés
- Nez en selle	7.3 %
- Deplissement incomplet de l'hélix	43.0 %
- Tubercule de Darwin	11.0 %
- Hyperextension du pouce	12.3 %
- Jambes arquées	5.0 %
- Légère syndactylie IIe, IIIe orteil	6.0 %
- Hypoplasie des ongles des orteils	9.0 %
- Hydrocèle	4.4 %
- Fossette sacrée	11.0 %
- Hémangiomes capillaires	14.3 %
Nuque +++	
Paupières	
Front	
Région lombo-sacrée	
- Iris tâcheté	20.0 %

A NE PAS CONSIDERER, EN RAISON DE LEUR FREQUENCE

COMME DES ANOMALIES.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABRAMOVITZ L.J.
The effects of asian influenza on pregnancy
S. Afr. Med. J., 1958, 32, 1155-1156

2 - ADAMS J.M., HEATH H., IMAGAWA D., JONES M., SHEAR H.
Viral infections in the embryo
Am. J. Dis. Child, 1956, 92, 109-114

3 - ALESSANDRESCU D., TEODORU G., MAIOR E., STAMBLER S., CAJAL N., COPELOVICI Y., DINCA., STRULOVICI D., SURDAN C., PANTURU R., BABES V., CRISTEA A.
Recherches sérologiques chez des femmes hospitalisées à la maternité Polizu en 1972
Obstet. Si. Ginecol., 1973, 21, 6, 659-672.

4 - ALFORD et coll.
Developmental humoral immunity and congenital infections in man - the immune system and infectious diseases
Noter et Milgram Ed. Karger, 1975.

5 - AMSTEY M.
Viral infection in pregnancy : some general principles
Clin. Obstet. Gyneco., 1976, 19, 1, 55-60

AUTEURS NON CITES, dans dix publications diverses

6 - La grippe est-elle plus grave chez la femme enceinte et dangereuse pour le foetus ?
Médecine et hygiène, 1963, 21, 586, 236-237.

7 - Myxovirus. Dans la virologie à l'usage des étudiants en médecine.
A. Mammette, 133-153

8 - La grippe et le nouveau-né
Lancet, 1971, 2, 911-912

9 - La grippe
Special Ovale Pfizer, 1971, 5.

10 - Classification and nomenclature of malformations
Lancet, 1974, 1, 7861, 798.

11 - The pathogenesis of congenital malformations
The medical journal of Australia, 1974, 1, 6, 155-156

12 - Classification, nomenclature and denomination of inborn malformations
Dtsch. Med. Wochensch., 1975, 100, 17, 980-981

13 - Morbidity and drugs in pregnancy
Journal of Royal College of General Practitionners, 1975, 25, 158, 631-645

14 - Prevention of congenital deformities
Brit. Med. J., 1976, 1, 6011, 676.

15 - La grippe,aspects actuels
Panorama du médecin, 1977, 295.

16 - ANSALDI N., FIANDINO G., FABRIS C.
Intérêt de l'étude des immunoglobulines sériques dans les malformations congénitales
Minerva Pediat., 1971, 23, 5, 163-167

17 - ARMENGAUD M.
La grippe
EMC Paris, 1971, 8069, A 10-9

18 - AVANZINI P., GIRAUDO G.
Incidence des malformations congénitales à la suite d'une pandémie grippale
Minerva Pediat., 1960, 12, 6, 120.

19 - BALTIEV A., et coll.
Several aspects of viral embryonal and fetal diseases
Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 1971. 75, 9-18.

20 - BARILIAK I.R., KUCHEROVA N.G.
The embryotoxic effect of influenza virus. An experimental study
Arkh. Anat. Gistol. Embriol., 1972, 63, 53-58.

21 - BARON F., MICHIELS Y., ROCHAS J.E.
Grippe et malformations foetales. Considérations statistiques
Gynécologie et obstétrique, 1960, 59, 2, 271-276.

22 - BASTIN R.
La grippe. Notions de physio-pathologie
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 495-500.

23 - BECKIUS C.
Fetal risk in maternal infections
Bull. Soc. Sci. Med. Grand Duché Luxemb., 1974, 111, 2, 137-156.

24 - BHARGAVA S., BHARGAVA V., KUMARI S., MADHAVAN S., GHOSH S.
Outcome of babies with severe intra uterine growth retardation. Maternal factors, congenital malformations mortality and survival pattern.
Ind. J. Med. Res., 1974, 62, 3, 367-374.

25 - BITHELL J.F., DRAPER G.J., GORBACH P.D.
Association between malignant disease in children and maternal virus infection
Brit. Med. J. 1973, 1, 706-708.

26 - BLASIO A., MARTUCCI E.
Un cas de malformations congénitales dues probablement à une virose grippale maternelle
Pediatria, 1960, 68, 5, 976-987.

27 - BLATTNER R., WILLIAMSON A., HEYS F.
Role of viruses in the etiology of congenital malformations
Prog. Med. Virol., 1973, 15, 1-41.

28 - BLATTNER R.
The role of viruses in congenital defects
Am. J. Dis. Child., 1974, 128, 781-786.

29 - BONNENFANT F.
La grippe
EMC. Maladies Infectieuses, 12, 1313-1338.

30 - BOUE A.
Cytological, virological and chromosomal studies of cell strains from aborted human fetuses
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 11.

31 - BOUE A.
Pathologie virale du foetus
Rev. Prat., 1977, 27, 11, 633-643.

32 - BRADFORD HILL A. et coll.
Virus diseases in pregnancy and congenital defects
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1958, 12, 1.

33 - BRAGIEL I., JANISZEWSKI B., WESCOLOWSKI J.
Relations entre les malformations congenitales et la grippe maternelle
Wiado. Lek., 1965, 18, 831-834.

34 - BRIARD M.L., FEINGOLD J., BONAITI-PELLIE C., LAPEYRE F., FREZAL J., VARANGOT J.
Fréquence des malformations à la naissance. Etude d'une maternité parisienne
Arch. Franç. Ped., 1975, 32, 123-138.

35 - BRICAIRE F.
A propos de la vaccination anti-grippale
Feuillets du praticien, Fev. 1978, 2, 3.

36 - BROWN G.C.
Maternel virus infection and congenital anomalies
Arch. Environ. Health, 1970, 21, 362-365.

37 - BUBNOV Y., BULANOV A.G.
Blood groups of the ABO system and congenital failures of development
Genetika, 1974, 10, 1, 173-175.

38 - BYSHOVETS J.F.
Sensitivy of chromosome apparatus of mother cells and embryo cells to the influenza virus effect in the experiment
Tsitol. Genet., 1975, 9, 1, 19-21.

39 - CAETANO D.
The relationship of medical specialization (obstetricians and general practitioners) to complications in pregnancy and delivery, birth injury and malformation
Am. J. Obstet. Gynecol. 1975, 123, 3, 221-227.

40 - CALOT G.
Cours de statistique descriptive
Editions DUNOD, 1975, 6, 358-420.

41 - CAMPBELL W.
Influenza in early pregnancy. Effects on the foetus
The Lancet, 1953, 264, 6752, 173-174.

42 - CANDANO V.
Malformations congénitales. Statistique mondiale.
Journada pediatrica. Hop. pediatria Centro medico nacional, 1968.

43 - CARTER C.O.
Genetics of common congenital malformations in man
Proceedings of the royal society of medicine, 1976, 69, 1, 38-40.

44 - CATALANO L.
The role of viruses as causes of congenital diseases
Annu. Rev. Microbiology. 1971, 25, 255-282.

45 - CATEIGNE G., THIBON M., ROUDIER M.L.
La grippe expérimentale chez la souris. Recherche du virus grippal à différents intervalles de temps, dans différents organes de la souris adulte, inoculé par voie aérienne, avec une souche adaptée à l'animal.
Annales de l'Institut Pasteur, 1964, 106-108.

46 - CERVENKA C., KAPRAS H., KOVARIK J., BRAZA J.
Prophylaxie génétique et gynécologique des troubles congénitaux du développement.
Zbl. Gynäk., 1976, 98, 12, 714-720.

47 - CHARVET F., BROUSSARD P.
Accouchement prématuré et grippe. A propos de l'épidémie récente
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet., 1971, 23, 3, 320-321.

48 - CHAUSSADE M.
Les frottis vaginaux pendant la grossesse. Etude statistique bidimensionnelle et multidimensionnelle.
Thèse Dijon, 1978.

49 - CHIRKOVA L.O.
Congenital anomalies in premature infants
Pediatr. Akush. Ginekol., 1970, 2, 46-49.

50 - COFFEY V., JESSOP W.
Congenital abnormalities
Irish. J. Med. Sci. 6th Ser., 1955, 349, 30-46.

51 - COFFEY V., JESSOP W.
Maternal influenza and congenital deformities. A prospective study
The Lancet, 1959, 7109, 935-938.

52 - COFFEY V., JESSOP W.
Maternal influenza and congenital deformities. A follow up study
The Lancet, 1963, 7284, 748-751.

53 - COID C.R. et coll.
The effect of parainfluenza type 1 virus infection on early pregnancy in the rat
J. Reprod. Fertil., 1971, 24, 39-43.

54 - COOKE R.E.
The role of pediatrician in the prevention and management of birth defects
Arch. Environ. Health., 1970, 20, 212-213.

55 - COPELOVICI Y. et coll.
Correlations between some economic, social and infections factors and the pathology of pregnancy and of the néonate
Revue roumaine de virologie, 1973, 10, 1, 23-32.

56 - CRICHTON J., DUNN H., MAC BURNEY K., TREDGER E.
Minor congenital defects in children of low birth weight
J. of. Ped., 1972, 80, 830-832.

57 - CULLINAN T.R.
Clinical and social aspects of congenital abnormality with reference to at risk registers
Proceedings of the royal society of medicine, 1973, 66, 11, 1113-1115.

58 - DEBRE R., DUDGEON J.A.
Viroses prénatales, transnatales et post-natales. Viroses congénitales et malformations
Clinique virologique (Flammarion Edit.), 1195-1229.

59 - DEIBEL R.
Virus diseases of the embryo
German. Med. Monthly, 1966, 11, 416-420.

60 - DEIBEL R.
Virusembryopathien
Dtsch. Med. Wschr., 1966, 91, 40, 1792-1800.

61 - DEMIKHOVSKI E.I.
Intra uterine viral infection
Pediatria, 1975, 1, 76-82.

62 - DESSEMOND M., BOSCHETTI R., MAMELLE N.
L'enregistrement systématique des cas de malformations
J. Genet. hum. suppl. oct 1975, 23, 50-57.

63 - DESSEMOND M.
Le généticien et les malformations
Rev. prat., 1976, 26, 7, 491-503.

64 - DIAZ DEL CASTILLO E.
Malformaciones congenitas. Factores ambiantales
Journada pediatrica. Hop. de Pediatria Centro medico nacional, 1968.

65 - DIJON H.
Grippe et malformations infantiles
Sem. Medicale, 26 mars 1962, 282.

66 - DI TULLIO F., GADDINI R., GASPARRINI R., GERLINI G.F.,
SERRA G., TUCCIARONE L.
Contribution à l'étude des malformations congénitales
Minerva pediatrica, 1974, 26, 38, 1889-1894.

67 - DOLL R., HILL B., SAKULA J.
Asian influenza in pregnancy and congenital defects
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1960, 14, 167-172.

68 - DRILLIEN C.M.
Aetiology and outcome in low-birthweight infants
Develop. Med. Child. Neurol., 1972, 14, 563-574.

69 - DUDGEON J.A.
Virus infections of the uman foetus
Proc. Roy. Soc. med., 1966, 59, 1084-1087.

70 - DUDGEON J.A.
Infective causes of human malformations
Brit. Med. Bull., 1976, 32, 1, 77-83.

71 - EDWARDS M.J.
Influenza, hyperthermia and congenital malformation
The Lancet, 1972, 1, 320-321.

72 - EKELUND H., KULLANDER S., KALLEN B.
Majorand minor malformations in newborns and infants up to one year of age
Acta paediat. Scand., 1970, 59, 297-302.

73 - ERNY R., GALLAIS H., SERMENT H., CASANOVA P.
Les risques infectieux gravidiques
Laboratoires CLIN-COMAR, BYLA., 1974.

74 - ERNY R., GAMERRE M.
Les infections virales au cours de la grossesse
Revue du Praticien, 1976, 26, 53, 3789-3802.

75 - FAUCONNIER B., BEAUCHAMP H.
Etudes sur les périodes de virémie chez la souris inoculée de virus grippal
Annales de l'Institut Pasteur, 1954, 86, 660-663.

76 - FERRIER P.
Des tératogènes
Helv. paediat. Acta., 1975, 30, 5-9.

77 - FOUSSEREAU S., KORN R., STOEBNER M., REEB E., LAVILLAUREIX J., PHILIPPE E.
Les malformations congénitales. Etude de 627 malformés en salle d'autopsie
Journ. Med. de Strasbourg, 1971, 2, 12, 1051-1056.

78 - FRANCHINI A.M., CONCA G.
Remarques statistiques sur le poids, le pourcentage des prématurés et la mortalité des sujets nés entre le 1 janvier et le 30 avril 1958 après une épidémie de grippe.
Minerva pediatr., 1959, 11, 39, 980-982.

79 - FRANCHINI A.M., CONCA G.
Studio statistico sui nati dopo pandemia influenzale
Minerva pediatr., 1960, 12, 6, 119.

80 - FUCCILLO D.A., SEVER J.L.
Viral teratology
Bacteriological reviews, 1973, 37, 1, 19-31.

81 - GAGNE R.
Le nouveau-né malformé
Vie Med. Can. fr., 1977, 6, 5, 555-559.

82 - GAUSE R.W.
The obstetrician's role in preventing birth defects
Arch. Environ. Health., 1970, 20, 213-214.

83 - GELIOT G.
La grossesse hors mariage. Considérations maternelles et néo-natales à propos de 499 observations comparées à un lot témoin (1972-1973)
Thèse Dijon, 1975, 20.

84 - GRIFFITH G.W., et coll.
Influenza and infant mortality
Brit. Med. J., 1972, 3, 553-556.

85 - GRIGORIEV V.F., REZNIK V.I., TESLENOK R.V.
Influence de la grippe sur l'évolution de la grossesse et le développement du foetus.
Akush. i. Guinek., 1973, 12, 46-47.

86 - GRONVALL, DELANDER
Some virus diseases during pregnancy and their effect on the foetus
Nord. Med., 1948, 37, 409.

87 - GROSCLAUDE B.A.
Le centre régional d'études des malformations. Problèmes posés par le dépistage, la déclaration, l'étude anatomique et clinique des malformations congénitales.
Thèse Lyon, 1970, 240.

88 - GUIBERT J.M.C.
Données récentes sur la vaccination anti-grippale
E.M.C. Paris, 8069 A 10, 1ère Ed., 10, 1973, C.

89 - HAGER-MALECKA B., KARCZEWSKA K., LUKAS W., KALACINSKI W.
The course and the consecutive number of pregnancy age and occupation of parents and the incidence of congenital malformations in children.
Pediatria Polska, 1971, 46, 35-40.

90 - HAKOSALO J., SAXEN L.
Influenza epidemics and congenital defects
The Lancet, 1971, 2, 7738, 1346-1347.

91 - HALLE H., RICHTER J., PRENZLAV P., KUNZ B.
Amniofoetographie dans le diagnostic prénatal des malformations foetales
Zbl. Gyn., 1977, 99, 1, 37-44.

92 - HAMBURGER V., HABEL K.
Teratogenic and lethal effects of influenza A and mumps viruses on early chick embryos
Proc. Soc. Exper. Biol., 1947, 66, 608-617.

93 - HAMRE D., APPEL J., LOOSLI C.G.
Viremia in mice with pulmonary influenza A virus infection.
J. Lab. and Clin. Med. fev 1956, 47, 2, 182-193.

94 - HANNOUN C.
Un nouveau pas dans la vaccination anti-grippale
Nouv. Presse Med., 1973, 2, 1199-1202.

95 - HANNOUN C.
Les virus grippaux, leur nomenclature actuelle et les notions épîdémiologiques modernes en liaison avec les dernières acquisitions virologiques
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 467-475.

96 - HANNOUN C.
La vaccination anti-grippale. Etat actuel du problème
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 531-537.

97 - HANSHAW et DUDJEON J.A.
Viral diseases of fetus and newborn
Saunders ed., 1978.

98 - HARDY, AZAROWICZ, MANNINI, MEDEARIS LOOKE
The effect of asian influenza on the outcome of pregnancy
Baltimore 1957-1958
Am. J. Pub. Health., 1961, 1182-1188.

99 - HARRIS L.
Influenza occuring in pregnant women. A statistical study of thirteen hundred and fifty cases
J. Amer. Med. Ass., 1919, 72, 978-980.

100 - HARRIS L., STAYURA L., RAMIREZ-TALAVERA P., ANNEGERS J.
Congenital and acquired abnormalites observed in live born and still born neonates
Mayo Clin. Proc., 1975, 50, 85-90.

101 - HARRIS R.
Viral teratogenesis : a review with experimental and clinical perspectives
Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, 119, 7, 996-1008.

102 - HAY S.
Sex differencies in the incidence of certain congenital malformations : a review of the litterature and some new data
Teratology, 1971, 4, 277-286.

103 - HAY S., BARBANO H.
Independent effects of maternal age and birth order on the incidence of selected congenital malformations
Teratology, 1972, 6, 271-280.

104 - HELLMANN W.
Experimental studies to the teratogen effects of virus induced fever
Klin. Wochenschr., 1976, 54, 7, 333-334.

105 - HENNEBERG G.
Uber die grippe 1968-1970
Münch. Med. Wschr., 1970, 112, 1229-1233.

106 - HENNESSEN W.
Influenza vaccination during prgnancy
Wiener Medizinische Wochenschrigt, 1972, 97, 211-212.

107 - HERVOUET F.
Dysplasies, malformations et embryogénèse
J. Genet. Hum., 1976, Suppl. 24, 110.

108 - HEWITT D.
A study of temporal variations in the risk of fetal malformation and death
Am. J. Pub. Health., 1962, 52, 1676-1688.

109 - HINCKY J.M.
Syndromes grippaux et apparentés
Perfectionnement du praticien, 16 avril 1975, 165.

110 - HJELT L.
Influenza and pregnancy
Acta Paediat. Scand., 1963, suppl. 140, 36-37.

111 - HOLLO J., KARPATI P., SIMON T.
Au sujet de la signification étiologique des dommages maternels endogènes et exogènes sur les malformations congénitales du coeur
Kinder. Aerztl. Prax., 1966, 34, 97-102.

112 - HOLMES L.
Congenital malformations
The new England journal of medecine, 1976, 295, 4, 204-207.

113 - IVAN A., DUMITRASCU E., BRINZEI E., DUDA R., VANCEA G., ROZEN M.
Observations épidémiologiques et statico-mathématiques sur certaines relations entre l'infection grippale et l'évolution de la grossesse.
Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Jasi., 1971, 3, 669-676.

114 - IVAN A., TRIFAN N.
Aspects of the epidemiology of congenital malformations attributed to some viral and parasitic diseases
Revista medico chrirurgicala de la societatii, 1975, 79, 1, 9, 12.

115 - JANERICH D.
Relation ship betwee, the influenza pandemic and the epidemic of neurological malformations
The Lancet, 1971, 1, 7710, 1165.

116 - JOHNSON K., KLASNJA R., JOHNSON R.
Neural tube defects of chrick embryos : an indirect result of influenza A virus infection
J. Neuropathol. and Exper. Neurol., 1971, 30, 68-74.

117 - JOHNSON R., JOHNSON K.
Hydrocephalus as a sequela of experimental myxovirus infections
Experimental and molecular pathology, 1969, 10, 68-80.

118 - KÄLLEN B., WINBERG J.
The swedish register of malformed children. Experiences from an epidemiological study
Acta paediat. Scand., 1970, suppl. 206, 40.

119 - KARKINEN M., SAXEN L.
Maternal influenza, drug consumption and congenital defects of the central nervous system
Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, 118, 6, 815-818.

120 - KERNBAUM S.
Grippe : virus, épidémiologie, diagnostic biologique
Perfectionnement du Praticien, 16 avril 1975, 165.

121 - KHAKPOUR M., SAIDI A., NAFICY K.
Proved viremia in asian influenza (Hong Kong variant) during incubation period
British medical journal, 1969, 4, 5677, 208-209.

122 - KHALILI A., MARIENFELD C., WRIGHT H., WEISS E.
An approach to the estimation of the true nomber of congenital malformations
Pediatrics, 1970, 46, 5, 712-720.

123 - KLEMETTI A., SAXEN L.
The finish register of congenital malformations
Acta paediat. Scand., 1970, suppl. 206, 40-41.

124 - KLINGBERG M.A., FARA G.M., CHEN R., CHEMKE J.
Le indagini epidemiologiche nello studio delle malformazioni congenite
Minerva medica., 1975, 46, 45, 2189-2199.

125 - KOMROWER G.N.
The philosophy and pratice of screening for inherited diseases
Pediatrics, 1974, 53, 2, 182-188.

126 - KORNER H.
Conseils génétiques. Fréquence, origine et risque de répétitions des malformations congénitales
Zbl. Gynäk, 1974, 96, 9, 257-266.

127 - KORSANTIIA B.M. et coll.
Transmission du virus de la grippe à la descendance pendant la grossesse et la lactation
Akush. Ginekol., 1974, 2, 56-58.

128 - KRUGMAN et GERSHON
Infections of the fetus and the newborn infant
Alan Liss ed., 1975.

129 - KUCERA J.
Movement of the frequencies of congenital malformations in time and space
Soc. Biol., 1971, 18, 422-430.

130 - KUCHEROVA N.T., BYSHOVETS J.F., IVANOVA A.M.
Composition chromosomique chez la femme enceinte porteuse de grippe
Akush. i. Guinek., 1973, 9, 59-60.

131 - KURASZ S., KEMONA A., MUSIATOWICZ B.
Analysis of developmental anomalies inautopsy material after influenza epidemics
Pediatria Polska, 1975, 50, 12, 1475-1480.

132 - KURZ C.
Physionomie de la grippe et des syndromes apparentés
Perfectionnement du praticien, 16 avril 1975, 165.

133 - LACORTE J.G.
Transmission congénitale expérimentale du virus grippal et ses effets
Hospital., 1968, 74, 6, 2015-2038.

134 - LACORTE J.G.
Persistance du virus de la grippe chez la souris ayant été inoculée par voie péritonéale et transmission congénitale
Hospital., 1967, 71, 1, 141-144.

135 - LACORTE J.G.
Persistance du virus de la grippe chez des souris inoculées par voie sous-cutanée et leur transmission congénitale
Hospital., 1968, 73, 3, 781-784.

136 - LAFUSCO F., BUFFA V.
Un cas de phocomélie probablement secondaire à une virose grippale maternelle
Pédiatria, 1962, 70, 5, 954-961.

137 - LAMBOTTE C.
Malformations congénitales et facteurs tératogènes
Définitions, classification
Revue médicale de Liège, 1972, 27, suppl. 1, 5-8.

138 - LAURENCE K.M., CARTER C.O., DAVID P.A.
Major central nervous system malformations in South Wales.
Pregnancy factors, seasonal variation and social class effects.
Brit., J. Prev. Soc. Med., 1968, 22, 212-222.

139 - LAURENCE K.M.
Fetal malformations and abnormalities
The Lancet, 1974, 7886, 939-941.

140 - LAURENT J.L.
Les morphodysplasies
Revue du Praticien, 1974, 24, 39, 3431-3441.

142 - LECK I.
Incidence of malformations following influenza epidemics
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1963, 17, 70-80.

143 - LECK I., HAY S., WITTE J., GREENE J.
Malformations recorded on birth certificates following A2 Influenza epidemics
Public health report, 1969, 84, 11, 971-979.

144 - LECK I., HAY S., WITTE J., GREENE J.C.
Malformations reported on birth certificates following A2 influenza epidemics
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1970, 24, 62.

145 - LECK I.
Further tests of the hypothesis that influenza in pregnancy causes malformations
H.S.M.A., Health Rep., 1971,86, 265-269.

146 - LECK I., STEWARD J.K.
Incidence of néoplasms in children born after influenza epidemics
British medical journal, 1972, 4, 631-634.

147 - LEETZ I.
Influence possible de la grippe de 1969 sur le développement foetal
Z. Aertsl. Fortbild., 1972, 66, 840-844.

148 - LEETZ I.
Influenza in pregnancy as a cause of perinatal mortality
Case reports
Z. Aertzl. Fortbild., 1973, 67, 713-715.

149 - LEHMANN N., GUST I.
Viremia in influenza. A report of two cases
Medical Journal of Australia, 1971, 58, 23, 1166-1169.

150 - LEROY B., LEFORT F.
A propos du poids et de la taille du nouveau-né à la naissance
Rev. Franç. Gynec. 1971, 66, 391-396.

151 - LOWE C.R.
Congenital malformations and the problem of their control
British Medical Journal, 1972, 3, 515-520.

152 - LOZHKINA A.N., DREIZIN R.S., KETILADZE E.S., ALEKSEEVA A.A.
POLJAKOVA T.G.
Viremia in influenza A2
Revue roumaine d'inframibiologie, 1968, 5-4-269.

153 - LUBCHENCO L. et coll.
Intra-uterine growth as estimated from live-born birth
weigth data at 24 to 42 weeks of gestation
Pediatrics, 1963, 32, 793-800.

154 - LUBCHENCO L., HANSMAN C., BOYD E.
Intra-uterine growth in length and head circumference as
estimated from live-birth at gestational age from 26 to 42 weeks
Pediatrics, 1966, 37, 403-409.

155 - MAC DONALD A.
Maternal health in early pregnancy and congenital defect.
Final report on a prospective study.
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1961, 15, 154-166.

156 - MAC KENZIE J.S., HOUGHTON M.
Influenza infections during pregnancy association with
congenital malformations and with subsequent néoplasms
in children, and potential hazards of live virus vaccines
Bacterio. Rev., 1974, 38, 4, 356-370.

157 - MAC KENZIE J.S.
Congenital abnormalities : today and tomorrow
J. Sci. Prog., 1975, 62, 246, 319-332.

158 - MAC MAHON B., PUGH T.F., INGALLS T.H.
Anencephalus, spina bifida and hydrocephalus. Incidence
related to sex, race and season of birth, and incidence
in siblings
Brit. J. Prov. Soc. 1953, 7, 211-219.

159 - MAC MAHON B.
Influenza and neural tube defects
The Lancet, 1971, 2, 260-261.

160 - MAC VICAR
Antenatal detection of fetal abnormality physical methods
J. Br. Med. Bull., 1976, 32, 1, 4-8.

161 - MAKSIMOVICH N.A., KORNYUSHENKO N.P.
Intra-uterine transmission of influenza infection
Pediatria, 1960, 10, 33-36.

162 - MARDEN P., SMITH D., MAC DONALD M.
Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations
Pediatrics, 1964, 64, 357-371.

163 - MARINESCU G., SARATEANU D., NASTAC E., DRAGANESCU N., MUSAT B.
Etude sur la résistance à l'infection grippale des sousris nouveau-nées issues de mères immunisées.
Studii. Cer. Inframicrobiol., 1959, 10, 3, 315-326.

164 - MATEPIUC-STANICA M.
Recent data on the possible consequences of influenza infections contracted during pregnancy
M. Rev. Ig (Bacteriol.), 1976, 21, 1, 11-16.

165 - MAU G., NETTER P.
Die auswirkungen des väterlichen zigarettenkonsums auf die perinatale Sterblichkeit und die misbildungshäufigkeit
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1974, 99, 21, 1113-1118.

166 - MEHES K., MESTYAN J., KNOCH V., VINCELLER M.
Minor malformations in the néonate
Helv. Paediat. Acta., 1973, 28, 5, 477-483.

167 - MELANCON S., POTIER M., DALLAIRE L.
Approche biochimique du diagnostic prénatal des erreurs innées du métabolisme et des malformations congénitales
Union Med. Can., 1975, 104, 12, 1787-1790.

168 - MICHIELS Y.
A propos de 162 cas de malformations congénitales. Considérations étiologiques et statistiques
Thèse - Lyon- 1959.

169 - MICHIELS Y.
Enfants de faible poids de naissance. Etude d'une série continue récente de 2500 accouchements
Non publié, 1977.

170 - MIMS C.
Pathogenesis of viral infections of the fetus
Prog. Med. Virol., 1968, 10, 194-237.

171 - MIMS C.
Comparative aspects of infective malformations
British Medical Bulletin, 1976, 32, 1, 84-88.

172 - MINUSE E., WILLIS P., DAVENPORT F., FRANCIS T.
Un essai de mise en évidence d'une virémie dans la grippe asiatique
Journal of laboratory and clinical medicine, 1962, 59, 6, 1016-1019.

173 - MOLNAROVA A., BLASKOVIC D.
The influence of influenza virus infection of pregnant mice on the development of their fetuses
Acta. Virol., 1975, 19, 3, 259.

174 - MOLOSHOK R.
Fetal risk associated with maternal systemic infections
Clin. Obstet. Gynecol., 1966, 9, 608-622.

175 - MONIF G.
Viruses as teratogens
Clin. Obstet. Gynecol., 1975, 18, 4, 209-220.

176 - MONIF G.
Pragmatic decisions in viral teratology
Clinical Obstetrics and Gynecology, 1975, 18, 4, 237-244.

177 - MONIF G.R., SOWARDS D.L., EITZMAN D.V.
Evaluation sérologique et immunologique des nouveau-nés après grippe maternelle au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.
Am. J. Obstet. Gynec., 1972, 114, 2, 239-242.

178 - MONROZIES M. et coll.
130 cas de malformations congénitales observés à la clinique obstétricale de Toulouse
Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. Lang. Fr., 1968, 20, suppl. 298-299.

179 - MORIN M., MORNET P.
Grippe et syndromes grippaux
Rev. prat., 1973, 23, 7, 459-464.

180 - MULLER R., THALMANN K.
Anamnèse de la grossesse dans les malformations congénitales
Zbl. Gynäk., 1973, 95, 11, 370-378.

181 - NAFICY K.
Human influenza infection with proved virémia
The New England Journal of Medicine, 1963, 269, 964-966.

182 - NAGAYAMA T. et coll.
Congenital anomaly and virus infections
Saishir Igaku, 1968, 23, 1165-1172.

183 - NAUD G., FOUGERAT B., BATRUNG N.
A propos de deux nouvelles observations d'ectromélie
Commentaires sur les malformations congénitales.
Journal de médecine de Bordeaux, 1964, 141, 1107-1114.

184 - NICOLINI A.
Aspects modernes de la collaboration entre pédiatre, obstétricien, et chirurgien au sujet des malformations néonatales.
Minerva pediatrica, 1972, 24, 1, 434-439.

185 - OGANESYAN O.T.
Vrius infections and intra-uterine pathology
Voprosy Virusologii, 1969, 14, 646-655.

186 - OGANESYAN O.T., RITOVA B.B.
Infections intra-utérines dues à Influenza, Coxsackie et Adénovirus
Akuk. i. Gineko, 1970, 11, 3-8.

187 - ORLOVA T.G., MENTKEVICH L.M., TATARINOVA Y.N., STAKHANOVA V.M.
Investigations on the course of influenza virus infection in chick embryo cells
Acta. Virol., 1967, 11, 183-188.

188 - OVAKIMIAN E.S.
Incidence of congenital anomalies in newborn infants and the role of seasonal factors
Zh. Eksp. Klin. Med., 1975, 15, 6, 62-65.

189 - PICCIONI V., BETTOCHI S.
Anomalies congénitales durant l'épidémie de grippe à virus A de Singapour
Minerva Pediatrica, 1960, 12, 6, 126.

190 - POSWILLO D.
Mechanisms and pathogenesis of malformation
Brit. Med. Bul., 1976, 32, 1, 59-64.

191 - PRENZLAV P., BAYER H., SCHULTE R.
Possibilités et limites du diagnostic par ultras-sons dans la détection prénatale des malformations
Zentrall Blatt Für Gynäkologie, 1977, 99, 1, 45-51.

192 - RAINE C.S., FIELDS B.N.
Neurotropic viruses and the developing brain
New York State J. Med., 1973, 73, 10, 1169-1179.

193 - REPINA M.A., TAGANOV I.N.
The course of pregnancy and labour in intra-uterine monstruosities of fetus
Akush. Ginekol., 1968, 44, 43-69.

194 - RICHARDS G.
Congenital malformations and environmental influences in pregnancy
Brit. J. Prev. Soc. med., 1969, 23, 218-225.

195 - RICKENBACHER J., TUNDURY G.
La grippe contractée par la mère pendant la grossesse est-elle nocive pour l'enfant ?
Biol. Néonat., 1961, 10, 2-3, 120-148.

196 - RIPPMANN E.T., YUCHENLO F.
Cas de grippe et fausses-couches
Gynaecologia, 1964, 157, 3, 166-176.

197 - ROBERT J.M., DESSEMOND M.
Conduite à tenir davant la naissance d'un malformé
Médecine et hygiène, 1975, 1137, 292-296.

198 - ROBERTSON G., WILLIAMSON A., BLATTNER R.
Origin of myeloschisis in chick embryos infected with influenza A virus
Yale Journal of biology and medicine, 1960, 32, 449-463.

199 - ROGERS S.C.
Influenza and congenital abnormalities
The Lancet, 1972, 1, 261.

200 - ROSCIOLI B., GIORDANO S.
A propos d'un cas de malformations graves de l'appareil locomoteur chez un sujet dont la mère avait attrapé la grippe au premier mois de la grossesse
Riv. Clin. Pediat., 1964, 74, 177-185.

201 - SAKUMOTO T. et coll.
Immunité maternelle et foetale à la grippe
Japan J. Allerg., 1966, 15, 434-442.

202 - SAXEN L., HJELT L., SJOSTEDT J., HAKOSALO J., HAKOSALO H.
Asian influenza during pregnancy and congenital malformations
Acta. Pathol. Microbiol. Scand., 1960, 49, 114-126.

203 - SCHACHTER M.
Infection grippale gestative et descendance
Ann. Ped., 1950, 175, 5, 389-395.

204 - SCHACHTER M.
Embryopathies gestatives d'origine grippale
J. Med. Lyon., 1956, 37, 880, 625-630.

205 - SCHLACK A.G.
Hautveränderungen bei Kindern mit grippe-embryopathie
Arch. Kinderheilk, 1971, 183, 2, 129-134.

206 - SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes
Editions médicales Flammarion 1963.

207 - SEVER J.L.
Virus infections and malformations
Federation Proceedings, 1971, 30, 1, 114-117.

208 - SEVER L.E.
Influenza and congenital malformations of the CNS
Lancet, 1972, 1, 910-911.

209 - SHEAR H., HEATH H.D., IMAGAWA D., JONES M., ADAMS J.
Neutralization fo teratogenic and lethal effects of influenza A virus in chick embryos
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1955, 89, 4, 523-528.

210 - SHENEFELT R.E.
Modèle animal des maladies humaines : malformations générales congénitales
Amer. J. Path., 1972, 66, 3, 589-592.

211 - SHIONO H., KADOWAKI J.
Dermatoglyphics of congenital abnormalities without chromosomal aberrations
Clinical Pediatrics, 1975, 14, 11, 1003-1013.

212 - SIEM R., LY H., IMAGAWA D.T., ADAMS J.D.
Influenza virus infections in pregnant mice
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1960, 19, 125-129.

213 - SILVERSTEIN A.
Immunological maturation in the fetus : modulation of the pathogenesis of congenital infections diseases dans Ontogeny of acquired immunity
Ciba Foundation Symposium, 1972.

214 - SMITH D.
Recognizable patterns of human malformation
W.B. Saunders Compagny Ed., 1970, 1, 368.

215 - SMITH D.
Classification, nomenclature and naming of morphologic defects
The Journal of pediatrics, 1975, 87, 1, 162-164.

216 - SOLOWI M.K., FRANK M.D., SHEPARD M.
Anencephaly in central virginia retrospective review
Clin. Pediat., 1971, 10, 1, 43-45.

217 - SOUTH J.
Maternal influenza and perinatal mortality
Brit. Med. J., 1972, 2, 464-465.

218 - SPIRA A., VOUE A., DUROS C., COULON M., GUEGUEN S., DREYFUS J. SCHNEEGANS P.
Grippe et grossesse. Relation avec le poids de naissance et le poids du placenta
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1977, 6, 3, 289-300.

219 - STANLEY E.D., JACKSON G.G.
Viremia in asian influenza
Transactions of the association of american physicians, 1966, 79, 376-387.

220 - STOLL C., ROHMER A.
Le conseil génétique
Le Journal des Agrégés, 1974, 7, 6-7, 251-257.

221 - STRATFORD B.F.
Abnormalities in early human development
Am. J. Obstet. Gynec., 1970, 107, 8, 1223-1232.

222 - STURBOIS G., MINGEOT R., LAMY M.E.
Infection virale et grossesse. Expérience personnelle et données de la littérature.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1974, 3, 201-214.

223 - SUGNOT C.
Fréquence des groupes sanguins ABO et rhésus en Côte d'Or
Leur relation avec la tension artérielle
Thèse Dijon, 1970, 30.

224 - THOULON J.M., GUIBAUD P.
Le dépistage anténatal des malformations par l'amniocentèse précoce
Cah. Med., 1976, 1, 33, 2285-2287.

225 - TONDURY
Facteurs étiologiques des malformations chez l'homme
Revue Sandoz des sciences médicales, 1967, Vol. 7, 3.

226 - TREPAKOV E.A.
Seasonal fluctuations and congenital malformations in newborn infants
Akush. Ginekol., 1974, 0, 7, 67-68.

227 - VAGO O., PASCU F., GEORGESCU M.
Les malformations du nouveau-né liées à l'embryopathie grippale
Zbl. Gynäk., 1962, 84, 42, 1646-1649.

228 - VIC DUPONT V.
Grippes graves et malignes
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 509-518.

229 - VILDE J.L., RAULT P.
Formes communes de la grippe et leur traitement
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 503-506.

230 - VILLANUEVA S.A., MARTINEZ A.S.
Fréquence, nature, étude statistique des malformations sur 11412 accouchements
Ginecol. Obst. Mexico, 1970, 28, 167, 337-343.

231 - VITOUX P.
Journées de Bionatalité de Lyon
Une initiative intéressante : la création à l'échelon régional d'une carte épidémiologique des malformations
J. Med. Nord Est., 1974, 11, 1, 53-59.

232 - VITOUX P.
Les anomalies congénitales dues à des infections virales
Médecine Générale, 1975, 2, 48-51.

233 - WALKER W., MAC KEE A.
Asian influenza in pregnancy. Relationship to fetal anomalies
Obstetrics and Gynecology, 1959, 13, 4, 394-398.

234 - WEATHERALL J.A.C., HASKEY J.C.
Surveillance of malformation
Brit. Med. Bull., 1976, 32, 1.

235 - WELOWSKI J.
Grippe et malformations congénitales
Wiado. Lek., 1965, 18, 381-387.

236 - WIDELOCK D., CSIZMAS L. KLEIN S.
Influenza pregnancy and fetal outcome
Public Health reports, 1963, 78, 1, 1-11.

237 - WILLIAMSON A.P., SIMONSEN L., BLATTNER R.
Specific organ defects in early chick embryos following inoculation with influenza A virus
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1956, 92, 2, 334-337.

238 - WILLIS P.W.
General discussion : international conference on asian influenza
Am. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 77.

239 - WILSON M., HEINS H., IMAGAWA D., ADAMS J.
Teratogenic effects of asian influenza
Jama, 1959, 171, 6, 638-641.

240 - WILSON M., STEIN A.
Teratogenic effets of asian influenza
Jama, 1969, 210, 2, 336-337.

241 - YAWN D.H., PYEATTE J.C., JOSEPH J.M., EICHLER S.L., BRUNNEL R.G.
Transplacental transfer of influenza virus
Jama, 10 mai 1971, 216, 6, 1022-1023.

242 - ZHUKOVSKI A.M.
Effet de la grippe sur lévolution de la grossesse et la pathologie intra-utérine du foetus
Vopr. Virusol., 1972, 17, 515-519.

243 - ZUNIN C.
Affections néonatales apparaissant au cours de la vie foetale: introduction
Minerva Pediat., 1972, 24, 37, 1747-1753.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

I ère PARTIE : MATERIEL ET METHODE

I - Relevé des données 3

II - Facteurs limitatifs de ces données 7

III - Exploitation statistique 10

II ème PARTIE : ETUDE DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

A - Evolution de la répartition des malformations dans le temps 15

B - Etude des facteurs épidémiologiques maternels 22

C - Etude des antécédents familiaux 63

D - L'enfant malformé 70

IIIème PARTIE : RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE SYNDROME GRIPPAL ET MALFORMATIONS CONGENITALES

I - Introduction 100

II - Le virus grippal, ses particularités constitutionnelles et évolutives 101

III - L'infection grippale et les syndromes grippaux. Limite du diagnostic de certitude de l'infection grippale 104

IV - Données de l'épidémiologie grippale 109

V - Rappel des mécanismes de survenue des anomalies congénitales 110

VI - Mécanismes de l'action tératogène des virus en général 113

VII - Faits expérimentaux et faits observés en pathologie humaine pouvant conférer au virus grippal un rôle tératogène 119

VIII - Applications de ces données : recherche d'une corrélation entre syndrome grippal et malformations 128

CONCLUSIONS 164

ADDITIF 166

BIBLIOGRAPHIE 170